FACULTE DE MEDECINE DE PARIS – LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Diplôme d'état

117

LES ETATS PREDIABETIQUES

par

Isaac Hirsch

Année 1973

Président M. Lamotte, Professeur

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

Année 1973

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

HIRSCH Isaac, né le 24/07/1947 à Bucarest

Présentée et soutenue

publiquement le

LES ETATS PREDIABETIQUES

Président : M. LAMOTTE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Michel LAMOTTE

dont l'enseignement nous fut si précieux

et qui nous a fait le grand honneur

d'accepter la Présidence de cette THESE

A nos Maîtres qui nous ont appris

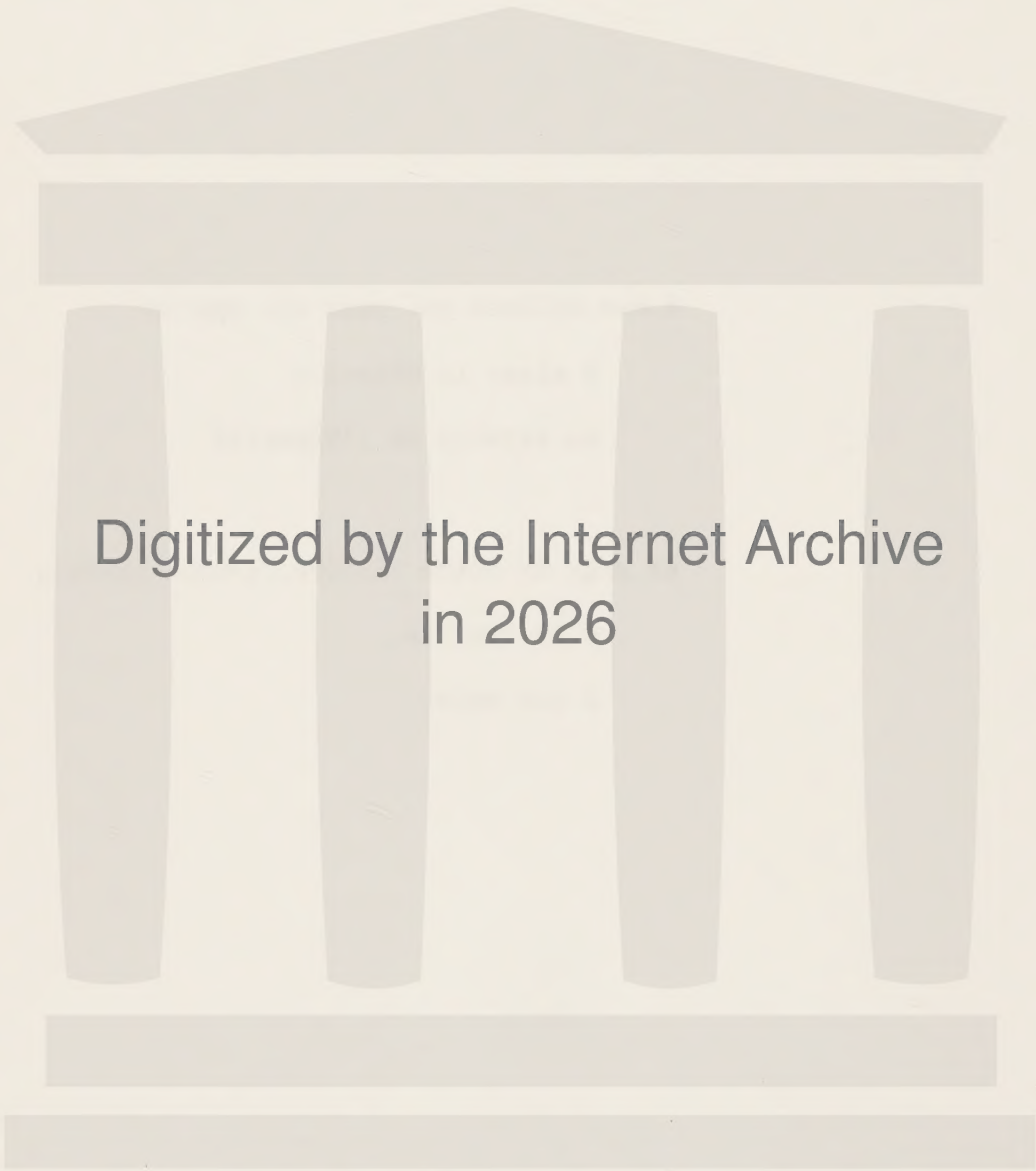
à aimer la Médecine

au service de l'Humanité

En gage de notre sincère reconnaissance,

A ma famille,

A mes amis.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549224_0012

Nous remercions :

Monsieur REINER

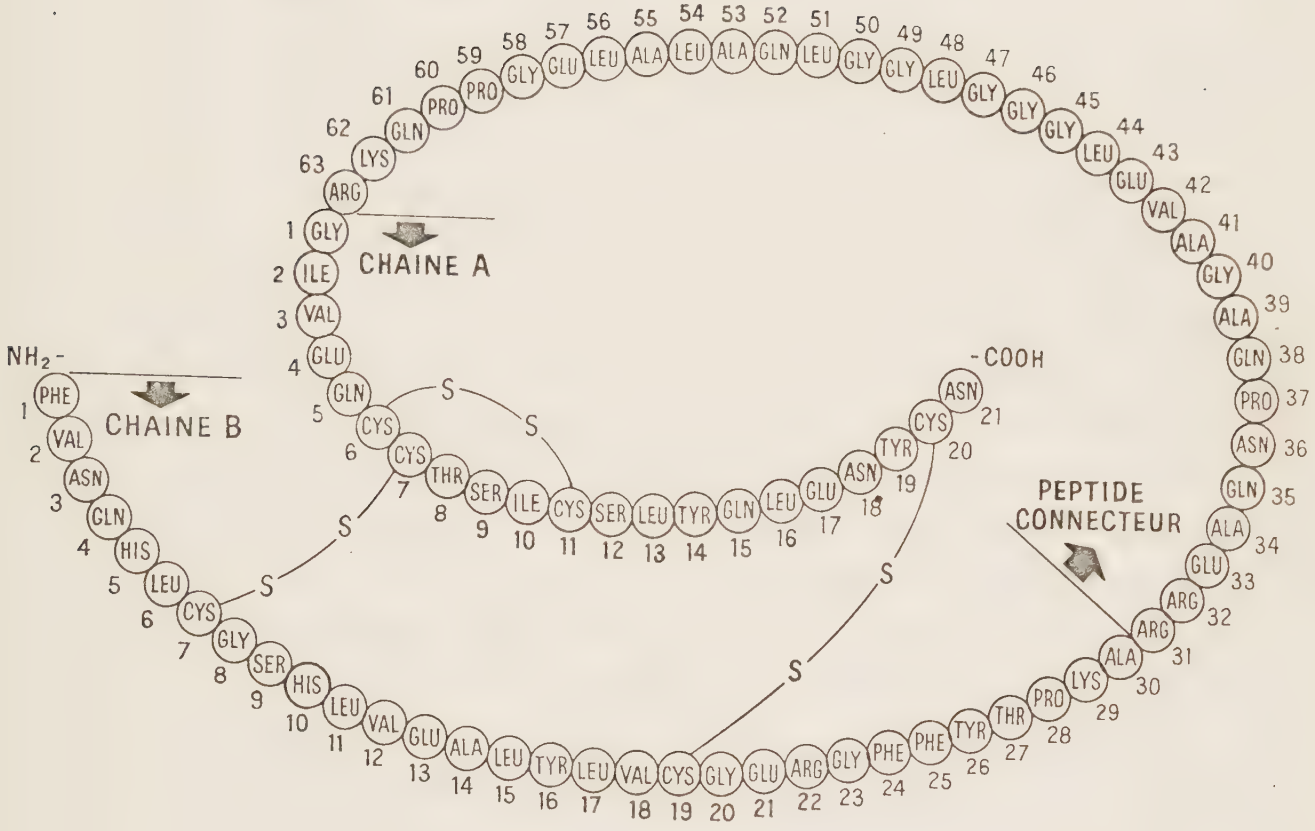
et l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale

dont l'aide désintéressée nous fut d'un si grand secours

et les Laboratoires HOECHST

qui ont accepté d'éditer gracieusement ce travail.

SCHEMA I



LES ETATS PREDIABETIQUES

I N T R O D U C T I O N

Le diabète, connu depuis fort longtemps, n'a jamais été tant à l'honneur que depuis quelques années. Il ne se passe pas de jour sans qu'un article sur ce sujet paraisse dans les revues médicales ou de vulgarisation ; ce qui montre à l'évidence l'immense intérêt suscité par cette "maladie" aussi bien chez le chercheur que chez les médecins des diverses spécialités et même chez le grand public. C'est que, malgré les progrès indéniables réalisés dans l'étude de cette maladie, le chemin à parcourir jusqu'à sa compréhension correcte et donc, jusqu'à la mise au point d'une thérapeutique vraiment efficace traitant la cause et non pas seulement les effets, semble encore très long, et nous sommes aujourd'hui au stade où il n'est encore possible que d'entrevoir l'extrême complexité du problème, et où chaque découverte ne fait qu'ouvrir des horizons nouveaux.

Et maintenant que l'on commence à se rendre compte du niveau "d'implantation" de cette maladie dans la population et du pourcentage de la mortalité générale qui peut lui être directement ou indirectement imputé, l'on comprend mieux l'intérêt que lui portent non seulement les chercheurs, mais aussi le médecin traitant, et surtout le malade qui, tout en étant le principal intéressé, observe avec un tragique sentiment d'impuissance cette course-poursuite entre la "recherche" et sa "maladie" et assiège de questions et de doléances son médecin traitant.

Il nous a donc paru intéressant de nous pencher sur ce problème à travers la littérature internationale pour faire en quelque sorte le point. Mais par quel bout attaquer ce monstre multicéphale qui s'appelle DIABETE ?

Vu la direction actuellement prise par la recherche de la compréhension de cette maladie, la solution la plus profitable et pleine de promesses, nous a paru être l'étude du diabète à ses stades les plus précoces, avant que ne s'extériorisent ses signes francs classiques : ce sera d'abord un essai de définition du concept de PRE-DIABETE, puis ce sera une revue rapide des éléments de suspicion devant déclencher les examens de dépistage.

Le troisième chapitre sera consacré à l'étude clinique, avec un paragraphe particulier sur les relations entre la découverte d'anomalies oculaires précoces et l'état clinique et biologique du malade, ce qui nous amènera au quatrième chapitre, à comparer les différents examens complémentaires pouvant aider au diagnostic.

Un chapitre entier, le cinquième, sera consacré à l'étude de la microangiopathie, élément capital du diagnostic et surtout du pronostic

Le sixième, et dernier chapitre, sera dédié à l'Unité : Insuline - Obésité - Microangiopathie, autour de laquelle tournent actuellement le multiples hypothèses sur la pathogénie du diabète.

I - LE CONCEPT DE PRE-DIABETE

Nous allons voir dans ce chapitre à quel point la notion de pré-diabète se prête mal à une définition. A travers des discussions qui peuvent sembler à première vue byzantines, nous allons voir lentement se dégager la notion d'un certain "état" de l'individu, état qui n'est plus ce qu'il est convenu d'appeler "NORMAL", mais pas encore "franchement" diabétique.

A) Classifications :

1) Marcel LABBE (1) a utilisé le terme de PARADIABETE pour décrire des glycosuries intermittentes peu abondantes, non accompagnées des autres symptômes d'hyperglycémie, qui sont plus indépendantes du régime alimentaire et ne cèdent pas aussi facilement que les glycosuries diabétiques à la réduction des hydrates de carbone. Pour lui, seule l'épreuve d'hyperglycémie provoquée permet de l'identifier, la surface du triangle d'hyperglycémie étant intermédiaire entre le normal et le diabétique.
Ce sont en fait des troubles de la glycorégulation, souvent secondaires à d'autres maladies, ne s'accompagnant d'aucun stigmate biologique autre que l'hyperglycémie, et qui peuvent régresser quand la maladie qui les provoque aura elle même disparue : obésité, maladies hépatiques, endocriniennes ou pancréatiques.

2) AZERAD (1) distingue :

a) le syndrome diabétique qui est un simple trouble du métabolisme glucidique susceptible de se rencontrer dans de nombreuses affections de façon permanente ou transitoire, et pouvant régresser avec la cause qui l'a provoquée. Il englobe ainsi tous les syndromes paradiabétiques, il n'est pas dû à un défaut de l'act de l'insuline, n'est pas génétiquement déterminé, et comporte pas de phase prédiabétique dans son évolutio

b) la maladie diabétique qui est un trouble métabolique beaucoup plus général comportant une transmission gé tique dans son déterminisme et une phase prédiabétiqu dans son évolution.

3) Il existe aussi une conception dynamique du diabète (2) qui part de la notion d'hérédité du diabète mais hétérogénéité du stade initial, pour expliquer l'évolution du diabète.

4) Pour le Professeur LINQUETTE (3), la connaissance des états prédiabétiques permet de mieux comprendre la maladie diabétique. Le diabète n'est pas simplement une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie plus ou moins importante dont les complications sont secondaires aux perturbations du métabolisme glucidique et lipidique. Il s'agit d'une maladie générale, longtemps latente, où en même temps s'installent une diminution de la tolérance aux glucides et une vasculopathie ayant vraisemblablement pour origine commune des réactions auto-immunologiques et métaboliques liées à l'insuline.

5) CONN et FAJANS (4) définissent le prédiabète comme une période s'étendant de la conception à l'apparition d'une anomalie de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale sensibilisée par la cortisone. Dans cette classification se succèdent :

a) le prédiabète apparaissant donc comme dépourvu de toute anomalie des diverses épreuves d'hyperglycémie provoquée, mais comportant des possibilités d'hyperinsulinisme, d'anomalies des acides gras libres plasmatiques et, déjà, de lésions microangiopathiques.

b) le diabète infra-clinique ou seul le test cortisone-glucose est perturbé.

c) le diabète latent où apparait l'anomalie de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale directe.

d) le diabète clinique, enfin.

6) RAFAELE A. CAMERINI. DAVALOS (5) va encore plus loin :

Pour lui, le terme de prédiabète veut dire : "état précédent le diabète". Le prédiabète est arbitrairement défini comme un état qui évol vers le diabète mais qui est caractérisé par une absence d'anomalie à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, même après administration de corticostéroïdes. Durant la période prédiabètique, une anomalie existe, sans aucun doute, à laquelle l'organisme est capable de résister un certain nombre d'années. Cette résistance active au diabète franc, caractérise l'état prédiabétique.

Il différencie quatre stades :

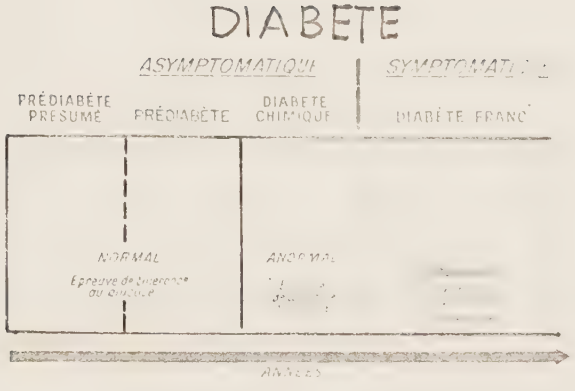


FIG. 1. Différents stades de diabète

a) prédiabète présumé : aucune anomalie significative

b) prédiabète : anomalie diverses, mais sans anomalies de la tolérance glucidique.

c) diabète chimique : absence de symptômes, glycémie normale, hyperglycémie provoquée anormale. Le stade de diabète clinique signale la perte de la bataille entreprise pour résister au développement du diabète.

d) diabète franc : classique.

7) M. DEROT (4), lui, rejette le terme de prédiabète car, d'abord le sens qui lui est donné varie d'un auteur à l'autre, comme nous avons pu le constater plus haut, et, en second lieu l'emploi de ce terme semble évoquer une évolution inéluctable vers le diabète confirmé, ce qui est loin, en réalité, d'être la règle. Il propose donc la classification chiffrée suivante :

a) degré 0 ou diabète potentiel, simple hérédité diabétique, sans aucune anomalie décelable.

b) degré 1 : correspondrait aux définitions précédentes de diabète clinique, diabète biologique, ou prédiabète

c) degré 2 : avec en outre la possibilité d'une glycosuri permanente ou intermittente.

d) degré 3 : qui équivaudrait aux termes diabète gras, ou pléthorique.

e) degré 4 : correspondant au diabète maigre avec apparition d'acido-cétose.

D'autres auteurs ont encore essayé d'établir de nouvelles classification comme par exemple, la British Diabetic Association suivie par la commission de l'OMS qui parle de diabète potentiel, diabète latent ou clinique latent, diabète asymptomatique clinique ou sub-clinique, et enfin diabèt habituel ou clinique ; mais il semble évident qu'un tel foisonnement de classifications et un tel acharnement à essayer de "classer", de limiter, d'individualiser les différents stades de cette maladie, montre clairement non seulement la grande difficulté de la chose par manque de connaissances suffisantes, mais surtout l'importance qui est attachée à cette connaissance des mécanismes intimes régissant l'état diabétique depuis la conception de l'individu jusqu'à la déclaration de la maladie. D'après DITZEL (6), des lésions de type diabétique pourraient être trouvées chez le nouveau-né de mère diabétique dans les premiers jours

de la vie, s'atténuer ultérieurement, et réapparaître plus ou moins tardivement si le sujet devient diabétique, stade auquel nous le saisissons habituellement.

Si nous convenons avec C. CATELLIER (2), que cette phase silencieuse précède véritablement l'apparition du diabète, nous pourrions nous demander au premier abord, si une telle notion n'est pas dépourvue de tout intérêt parce qu'elle ne fait état que d'un aspect négatif de la question : le prédiabète, c'est l'absence de diabète. Qui donc est prédiabétique ? Comment peut-on définir l'absence d'une maladie ? Il faut admettre qu'il s'agit là d'une conception assez rigoureuse du problème, mais à laquelle les lois de la génétique d'une part et les recherches cliniques de la dernière décennie d'autre part donnent son sens véritable.

B) Pathogénie : Aujourd'hui il est communément admis que cette pathogén est très certainement génétique.

1) Notion d'hérédité :

Cette notion d'hérédité est le meilleur ciment réunissant les différents aspects évolutifs cliniques, ou biologiques du diabète : pour les généticiens, il n'y a pas de distinction ent les différentes variétés de diabète, le diabète est "Un et Indivisible". Mais il faut bien préciser avec CATELLIER (2), que ce qui est héréditaire, ce n'est pas le diabète maladie, mais bien une prédisposition au diabète, ou mieux, un déficit endocrinien pancréatique pouvant demeurer latent, pendant une période variable, mais également capable de s'extérioriser de façon dramatique lorsque les demandes de l'organisme dépassent les réserves.

Cependant BEN AYED (1) se demande si les troubles métaboliques et les manifestations dégénératives ne sont pas simplement deux phénomènes indépendants puisque les manifestations dégénérative ne sont pas ou presque, influencées par la correction insuliniq du trouble glucidique.

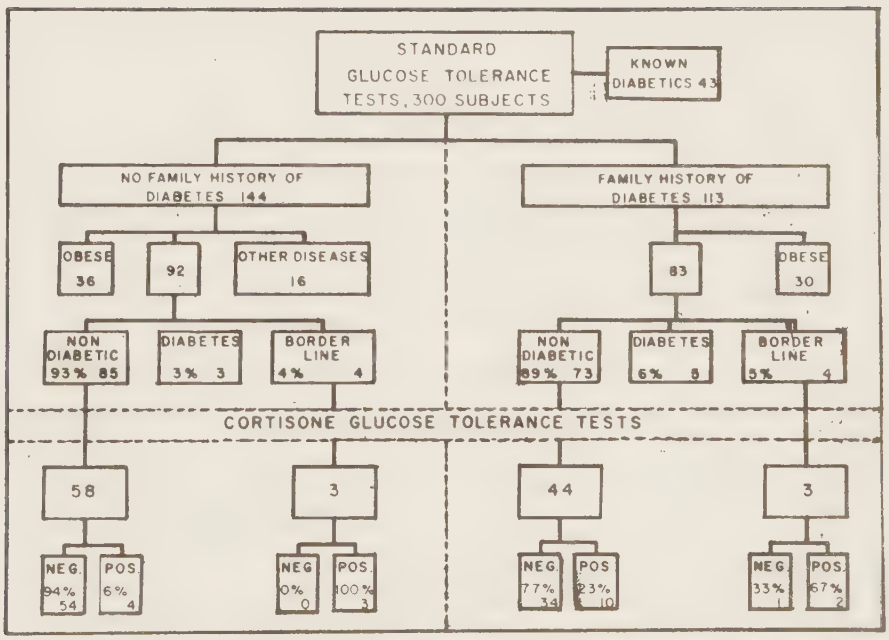


FIG. 3. Classification of subjects included in study and comparison of results of standard and cortisone-glucose tolerance tests according to hereditary background.

Certains auteurs (7) sont allés très loin dans la recherche de ce fameux primum movens, et ont fini par boucler le cercle. Cette hérédité peut-elle être acquise ? BOULIN et HOET avaient émis l'hypothèse que l'hyperglycémie de la femme diabétique gravide serait capable de léser le tissu insulaire du foetus et pourrait ainsi expliquer l'apparition d'un diabète au cours de la vie post-foetale. Une telle appréciation a été illustrée par plusieurs études expérimentales : ainsi , BARTELHEIMER et KLOOS ont rapporté des cas de glycosurie chez des descendants de rats alloxanisés diabétiques. De même, OKAMOTO et FUKUTOME chez des lapins rendus diabétiques par l'alloxane pendant cinq générations successives, ont vu apparaître chez un petit nombre de descendants, un diabète spontané.

Il est aussi très intéressant de noter (4) dans ce même ordre d'idées, que le diabète, déjà considéré comme une maladie du pancréas, primitive et idiopathique, est dans beaucoup de cas une maladie secondaire, probablement due à un épuisement créé par des causes extra-pancréatiques qui déclenche dans les ilôts de Langerhans un effort sécrétoire contrebalancé au début par une augmentation du nombre et du volume des ilôts, visibles parfois chez l'enfant de parents diabétiques (HOET) et aussi dans le diabète juvénile chez l'enfant mort peu de temps après l'apparition de la maladie (GEPTS), avec l'hyperinsulinisme que celà implique.

2) Transmission :

Cette notion d'hérédité une fois établie, les problèmes ne sont pas résolus, loin de là. Il faut maintenant voir comment se fait la transmission de cette tare génétique. Mais ici, les données sont encore plus incertaines, car si le diabète est une maladie héréditaire génétiquement déterminée (1) on ne connait pas exactement le mode de cette transmission génétique : gène dominant incomplet, plusieurs gènes récessifs à effets additionnels ? Cette hypothèse des gènes multiples pourrait expliquer l'absence fréquente de relations étroites entre les variations de la glycémie et les complications vasculaires.

Le tableau suivant va permettre de se rendre compte du point de vue pratique, de la probabilité de devenir diabétique selon le nombre et le degré de parenté des diabétiques dans la famille (2).

Probabilité (s'il vit assez longtemps)	Parents diabétiques
0 à 20% inclusivement	a) cousin germain b) oncle ou tante c) un grand-parent d) deux grands parents du même côté, ou le père ou la mère
30 à 40%	a) un grand parent de chaque cô b) le père ou la mère et un cou sin germain du côté non diab tique
50 à 80%	a) la père ou la mère et un onc ou une tante du côté non diabétique b) le père ou la mère et un gra parent du côté non diabétiqu
100%	a) le père et la mère b) un jumeau homozygote

Pour bien comprendre ce que représentent ces chiffres, et l'ampleur du problème qu'ils recouvrent, il faut savoir que les généticiens (MARIGO) ont calculé que sur 100 individus, 10 présentent une tare génétique (4) :

- 1 seulement est diabétique et le sait,
- 1 est diabétique sans le savoir, mais le saura et sera soigné,
- 8 le sont "en puissance".

3) Localisation intime de la tare :

Cette recherche de la localisation intime de la tare passionne depuis longtemps les chercheurs, et, aujourd'hui encore, ce sujet alimente de belles controverses dans la littérature. Mais ce sur quoi tout le monde convient, c'est que bien que le natur de la modification génétique soit inconnue, le diabète est néan moins (5) une "maladie moléculaire", c'est-à-dire une maladie caractérisée par l'absence de l'altération profonde de "compo- sants" cellulaires importants. Eventuellement, ces "substances" ou les produits secondaires à cette altération, agissent pour réaliser finalement les anomalies caractéristiques du diabète. Selon ce concept, il y a une période où les anomalies diabétiqu existent à l'état latent, qui débute au moment même de la conception de l'individu. Mais lorsque l'on considère le nombre et la variété des solutions proposées quant à la localisation intime de la tare, on a parfois l'impression qu'il s'agit là de discussions ressemblant à la grande controverse théologique sur le fait de savoir, de la poule ou de l'oeuf, lequel fut créé en premier. Mais c'est que la grande difficulté consiste justement à classer dans le temps les nombreuses manifestations cliniques et biologiques du diabète, et à dire que telle lésion ou anomalie n'est en fait que la conséquence de telle autre. Cette connaissance de la localisation intime de la tare aurait très certainement une importance capitale du point de vue thérapeutique, car elle permettrait, sinon un traitement curati radical, du moins certainement, une prophylaxie de ses compli- cations ou "manifestations secondaires", qui serait d'autant plus efficace qu'elle pourrait être plus précoce, entreprise théoriquement depuis la naissance, sinon même depuis la vie intra-utérine.

Voyons donc maintenant quelles sont les principales propositior quant à cette localisation intime de la tare diabétique.

a) Pour R. LIBERTI (4), le diabète constitutionnel touche en même temps plusieurs tissus, y compris bien entendu les tissus dévolus au métabolisme des sucres mais pas seulement ceux-là. On voit ainsi confirmé l'avis de G.C. DOGLIOTTI qui, dès 1950, affirmait que le diabète est une affection du mésenchyme, hérédo-constitutionnelle, à manifestation panvasculopathique et dysmétabolique.

b) Pour C. CATELLIER (2), la première manifestation du gène diabétique est l'hyperglycémie.

c) Les travaux microscopiques d'un grand nombre d'auteurs (AZERAD, CAMERINI - DAVALOS...) sur l'angiopathie de type diabétique (1) poussent à croire que c'est l'altération de la membrane basale des capillaires qui serait la lésion fondamentale du diabète.

d) D'autres auteurs voient l'hyperinsulinisme, en fait peu efficace, comme le primum movens du diabète (4). VALLENCE OWEN voit au contraire dans les inhibiteurs de l'insuline la raison de la réduction de l'effet hormonal antiglycémique, et il reconnait dans la synalbumine l'inhibiteur, qu'il retrouve dans les diabètes idiopathiques et aussi dans le prédiabète, mais non dans les formes secondaires. Il l'assimile à la chaîne Bêta de l'insuline liée à une protéine. On sait que la chaîne Bêta de l'insuline conserve son action sur la lipidogenèse dans le tissu adipeux alors qu'elle n'a pas d'action glycolytique sur le muscle.

R. LIBERTI (4) propose même d'ajouter à la pathogénèse du diabète le concept de la possibilité d'existence des inhibiteurs "non hormonaux" de l'insuline à côté des inhibiteurs "hormonaux" connus depuis longtemps déjà, mais efficaces seulement dans des cas très rares et que l'on identifie dans l'adrénaline, les corticostéroïdes, la tyrosine et le glucagon. Ceux-ci sont capables de mobiliser le sucre du foie et par conséquent l'insuline du pancréas jusqu'à son épuisement total, spécialement si elle est méiopragique. A ces substances on peut ajouter la somatotropine hypophysaire (STH), ou hormone de croissance (HGH) et la corticotropine (ACTH) qui cependant agissent, comme l'héparine, en exploitant l'action d'inhibition des lipides.

Ces substances augmentent la quantité de FFA - NEFA dans le sang, et réduisent en conséquence le coefficient de disparition plasmatique du sucre injecté par voie endo-veineuse, en déclenchant une hyperglycémie (SCHALCH et KIPNIS) et une stimulation de l'incrétion insulaire. Ce mécanisme est donc un mécanisme d'altération du cycle glucose - FFA susceptible d'expliquer le contraste hyperglycémie - hyperinsulinémie que l'on trouve dans le diabète modéré (HALES et RANDLES), dans le prédiabète (CATELLIER et Coll.), et au cours des perfusions endo-veineus de lipides (FELBER et VANNOTI).

FARRANT et BURKLOLER (3) notent d'autre part, que bien que la signification des lésions vasculaires soit complexe, certains travaux évoquent la possibilité d'une affection auto-immunitaire d'origine insulinique. Le professeur LINQUETTE soutient aussi cette thèse, comme nous l'avons vu plus haut (§ A, N° 4).

e) L'obésité, comme l'ont fait remarquer dès 1939 NEUBERG et CONN (4) mérite aussi toute notre attention comme facteur propre à expliquer pourquoi l'obèse est prédisposé au diabète. Pour R. DEUIL (8), l'obésité semble favoriser la décompensation de l'insuffisance insulinienne. Son rôle ne doit être ni surestimé ni sous-estimé : elle n'est pas la cause du diabète, mais elle constitue sans doute le risque supplémentaire le plus lourd, et le plus fréquent, que puisse courir un sujet génétiquement prédisposé. Elle présente cependant sur les autres risques supplémentaires, deux "avantages

- elle est très facilement décelable,
- elle est facilement curable,

ce qui permet à l'obèse diabétique, redevenu "prédiabétique à poids normal", d'éviter l'apparition de l'insulino-dépendance et de retarder l'heure des complication vasculaires.

f) Et ce que l'on appelle "complications" ou "manifestations" dégénératives du diabète ? L'utilisation à fréquence égale de l'une et de l'autre de ces deux expressions montre bien le dilemne devant lequel nous nous trouvons : derrière cette imprécision de vocabulaire se cachent des problèmes non encore résolus ;

s'agit-il vraiment de complications de la maladie ou simp
ment de l'un de ses reflets ?
Certains seraient tentés de penser qu'il s'agit là de la
coexistence de deux phénomènes indépendants (1) car il es
fréquent de constater que les manifestations dégénérative
ne sont pas influencées par la correction insulinique du
trouble glucidique. D'autres (6) sont cependant de l'avis
contraire et pensent que les altérations vasculaires
anatomiques prédiabétiques pourraient être d'origine géné
tique ; mais ne seraient-elles que le premier témoin ou
le support du diabète ?

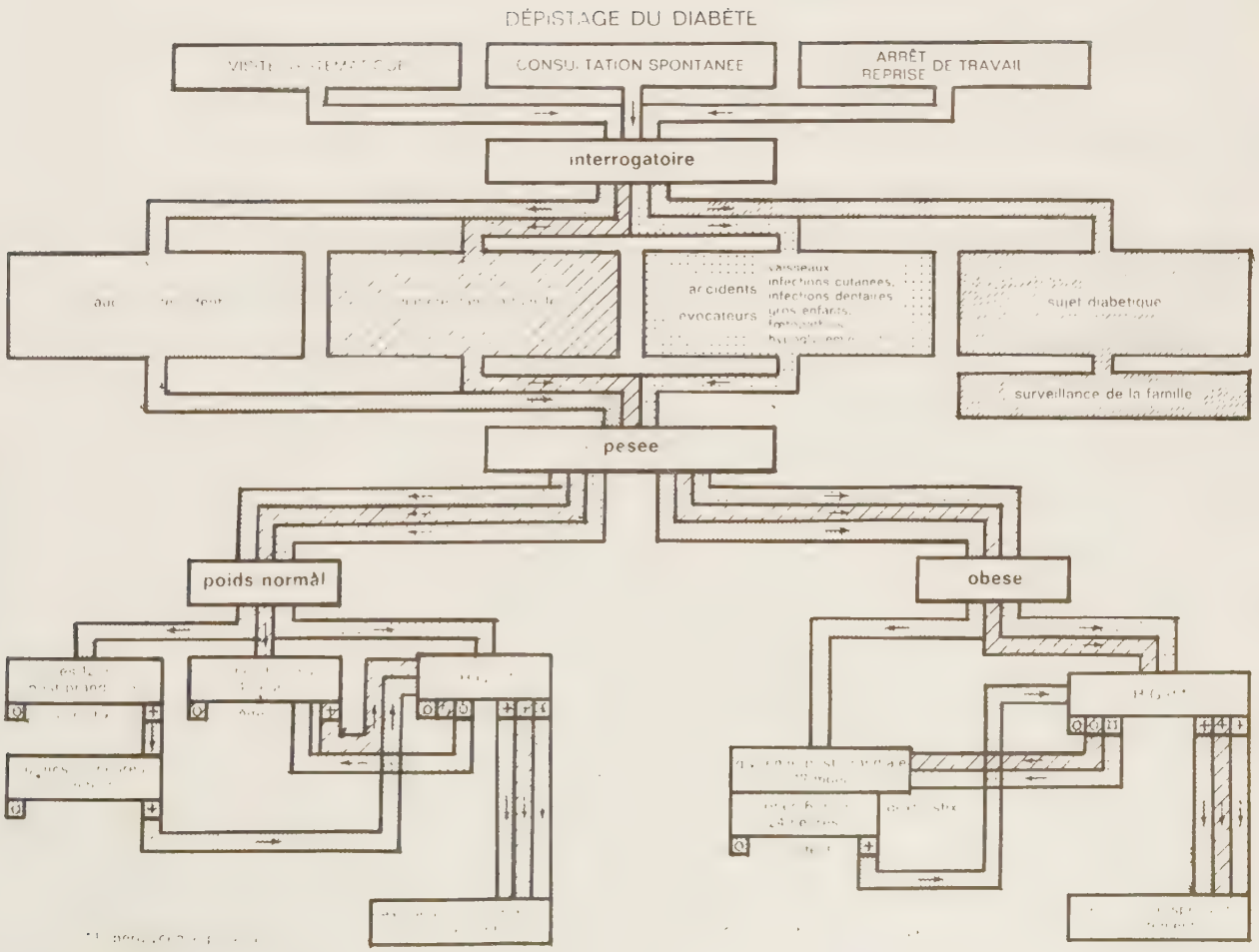
4) Facteurs précipitants secondaires :
Tout état diabétique dit "potentiel", ou "latent", ne donnera pas toujours inévitablement une extériorisation clinique ou biologique des symptômes de la maladie. Il faut souvent un "coup de pouce extérieur" pour rompre cet équilibre fragilisé et permettre aux moyens d'investigation actuels d'en faire le diagnostic. Ces facteurs peuvent être très variés : alimentaires (obésité), endocriniens (hyperthyroïdie), grossesse, etc... Même un simple traumatisme accidentel peut entraîner la révélation de cet état. Les affections pancréato-biliaires (8), dont rôle, numériquement, est très inférieur à celui de l'obésité, peuvent aussi aggraver ou même déclencher le diabète. Ceci amène R. LIBERTI (4) à se demander, comme nous l'avons vu plus haut, si le diabète n'était pas, dans beaucoup de cas, une maladi secondaire, probablement due à un épuisement créé par des causes extra-pancréatiques, qui déclenche dans les ilôts de Langerhans un effort sécrétoire contrebalancé au début par une augmentation du nombre et du volume de ces ilôts.

Nous venons de mesurer dans ce chapitre toute l'étendue des difficultés de compréhension de l'entité diabétique.
De cette étude, peut-être un peu fastidieuse, se dégage cependant l'énor me intérêt de parvenir à saisir, le plus tôt possible dans son évolution le moindre signe de la lignée diabétique, même s'il est réputé de faible valeur en soi, pour pousser les investigations aussi loin que possible, surtout si les antécédents familiaux sont quelque peu évocateurs : c'est

Tableau XIV : Evolut. des états pré-D. et fact. diabétogènes chez les sujets prédisposés au D.

Facteurs diabétogènes	*Dysinsulinisme avec hyperinsulinisme*	*Epuisement pancréatique*
HEREDITAIRES : *Facteurs d'inefficacité de l'insuline :* synalbumine ; anomalies de l'insulino-sécrétion	Diabète avec obésité	
ACQUIS : *Facteurs d'épuisement pancréatique :* alimentation glucidique stress opératoire émotion grossesse et multiparité. *Facteurs hyperglycémiants :* — hormonaux métaboliques *Pancréatites - cirrhoses.*	Diabète latent ou biologique Prédiabète héréditaire	Diabète consomptif acido cétosique

mettre toutes les chances de notre côté dans cette lutte que mène l'organisme "taré" pour préserver un équilibre compatible avec une fonction vitale satisfaisante, sinon parfaite de l'individu.
C'est donc de ces signes d'appel que traitera le prochain chapitre.



II - ELEMENTS DE SUSPICION

Ce court chapitre est uniquement destiné à passer en revue les principaux éléments devant faire suspecter un état "diabétique", au sens large du mot, devant des manifestations morbides très variées, dont certaines n'évoquent que de très loin cet état diabétique. Mais étant donné que le chapitre suivant va être consacré à l'étude détaillée des manifestations cliniques précoces de la maladie, on pourrait se demander si, en fait, ce chapitre-ci n'est pas tout simplement inutile, car faisant double emploi avec le suivant. Et bien, la réponse se trouve dans la conclusion logique du chapitre précédent : C'est que la condition première d'une bonne prophylaxie des manifestations cliniques "tardives" des états diabétiques "précoces" est dans l'établissement, le plus tôt possible dans cette évolution, d'un diagnostic exact ; or pour cela, il faut que se produise chez le médecin qui examine son malade un "déclic" particulier devant tout élément qui pourrait faire suspecter de près ou de loin une origine diabétique aux troubles qui font consulter le malade.

Parfois même c'est un détail qui n'inquiéte pas le malade ou qui, au contraire, le réjouit : par exemple, une mère qui accouche d'un enfant trop gros et qui en est toute fière.

Il faut alors savoir interroger le malade de façon systématique pour ne pas laisser échapper le moindre indice.

Cet interrogatoire est d'une importance capitale dans le dépistage systématique des stades précoces du diabéte.

Il nous a donc paru intéressant de faire précéder le chapitre consacré à l'étude clinique détaillée, de celui-ci destiné à donner rapidement une vue d'ensemble du problème, pour ne pas se perdre tout à l'heure dans la somme de détails, pour ne pas qu'un arbre finisse par cacher la forêt...

A) DIAGNOSTIC POSITIF :

Ce sont les éléments qui doivent évoquer directement un état diabétique précoce à l'origine des anomalies ou des troubles constatés.

1) Hérédité diabétique plus ou moins lourde :

- Surtout (9) : a) jumeau homozygote d'un diabétique avéré.
  b) les individus dont les deux parents sont diabétiques.
- A un moindre degré, les malades à hérédité diabétique plus lointaine (voir tableau plus haut).

2) Antécédents obstétricaux : d'importance capitale.

- Anomalies au cours de la grossesse.
  Glycosurie, hyperglycémie
  Toxémie gravidique
  Hydramnios ou excès de liquide amniotique.
- Surtout anomalies à la naissance :
  Enfant de gros poids
  Avortement ou enfant mort-né
  Enfant mort quelques jours après la naissance sans étiologie connue.

3) Antécédents gynécologiques variés : anomalies des règles et de la fécondité.

4) Obésité : surtout lorsque celle-ci est de type androïde.

5) Quand il a existé un diabète transitoire, au cours de certaines circonstances.

6) "Complications" dégénératives" de type diabétique.

Elles sont fréquentes, surtout à l'âge de 40-60 ans.

- Manifestations oculaires : rétinopathie surtout
- Artériopathies périphériques et atteinte coronarienne.
- Hémiplégie d'origine vasculaire
- Atteintes neurologiques : neuropathies hyporéflectives avec hypoesthésie profonde, ou névralgie crurale.

- Atteintes cutanées : prurit, furonculose
- Atteintes rénales.
- Atteintes osseuses.

7) Hypoglycémies post-stimulatives tardives, après repas riche en sucre.
8) Manifestations infectieuses.
9) Antécédents d'atteinte pancréatique.
10) Antécédents d'atteinte hépatique.
11) Autres : goutte
gingivite, parodontose
phéochromocytome

B) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

- les états acquis de para-diabète
- le diabète rénal pour certains,
- grossesses répétées, avortements à répétion,
- autres sucres que le glucose dans les urines.

Ainsi que nous venons de le voir, les éléments de suspicion d'un état diabétique sont très nombreux et variés.

Nous allons maintenant les examiner en détail dans le chapitre suivant.

III - CLINIQUE

Il faut bien comprendre qu'une fois l'étape de la suspicion franchie, le diagnostic n'est pas encore obtenu, loin de là.

La logique et le bon sens voudraient que l'étape suivante soit l'étude clinique approfondie du malade chez lequel on a découvert un symptôme "suspect". Malheureusement, cet examen clinique d'importance capitale est trop souvent négligé si tant est que l'on daigne s'y arrêter un instant. C'est qu'aujourd'hui le médecin a trop tendance à s'en remettre pour l'essentiel, peut être faute de temps, aux examens complémentaires, tant en ce qui concerne le diagnostic que la surveillance de son malade, en délaissant, avec parfois un léger mépris, les renseignements souvent irremplaçables que l'on peut tirer d'un interrogatoire et d'un examen clinique bien menés.

1) Notion d'hérédité :

Ainsi que nous l'avons vu plus haut, cette notion d'hérédité est, théoriquement, très importante à établir.

Cependant, en pratique courante, c'est une donnée très aléatoire car, d'une part le malade ne connait pas toujours tous ses ascendants et collatéraux, et d'autre part il ne tient pas de registre sur leurs différentes maladies. En fait, le plus souvent il ne connait que les cas de diabète grave en vie ou déjà décédés.

Et si l'on ajoute à cela que le diabète peut se déclarer cliniquement chez une personne avant d'être détecté chez ses parents (d'après HOET (1), lorsqu'un enfant devient diabétique avant l'âge de 6 ans, sa mère est suspecte de prédiabète), nous voyons qu'en fait, sauf cas particuliers où un ascendant diabétique est connu,ou bien lorsqu'il est possible de pratiquer une recherche génétique sur un nombre suffisamment élevé des ascendants du malade, cette notion d'hérédité n'est le plus souvent pas de très grande utilité en pratiq courante.

2) Anomalies obstétricales :

Le rapport entre les complications obstétricales et le diabète (5

constitue le phénomène qui est peut être le plus curieux de la maladie, et dans certains cas les complications obstétricales précédent de plusieurs années l'apparition de l'anomalie de tolérance glucidique. Il faut insister aussi sur le fait que (8) la naissance de gros enfants doit faire rechercher l'existence d'un diabète non seulement chez la mère, mais également chez le père.

C'est là une chose qui peut paraître évidente, mais qui est souvent ignorée et presque toujours négligée.

La grossesse peut être un facteur de révélation de tares qui sont plus où moins latentes en dehors de cet état, et le diabète en est le meilleur exemple. Mais son rôle ne s'arrête certainement pas à cette révélation ; il est très vraisemblable qu'elle joue surtout un rôle actif de facteur aggravant un état potentiellement diabétique en équilibre instable, à tel point que BONAFOS (10) pense même que la multiparité puisse jouer un rôle important dans la genèse des états prédiabétiques. Il ne semble cependant pas qu'il existe un parallèlisme entre la gravité du prédiabète et la sévérité des antécédents obstétricaux.

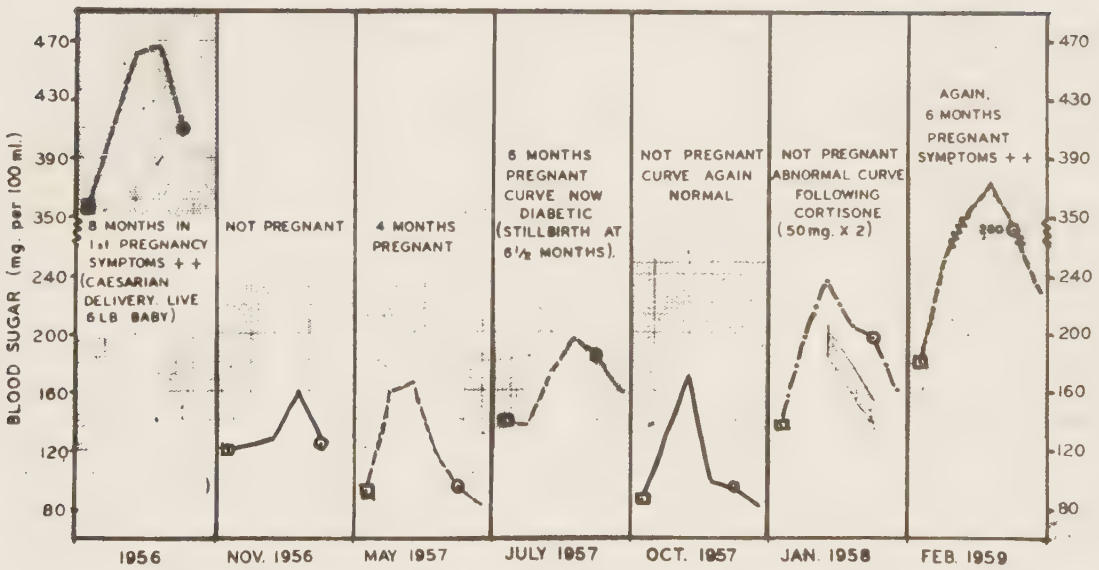
A) Anomalies chez la mère au cours de la grossesse :

Même lorsqu'avant la grossesse tout semblait normal, il peut arriver (10) qu'apparaissent brusquement les signes d'appel du diabète polyphagie,polydypsie, polyurie, ceux-ci pouvant être isolés ou associé Les cas aussi nets ne sont pourtant pas très fréquents. On rencontre beaucoup plus communément des femmes avec un passé de fausses couches à répétition (6), mais ceci est contesté par M. DEROT et COLL. (7), de grossesses prolongées, de toxémie gravidique. Cette dernière manifestation est heureusement devenue assez rare, du fait d'une meilleure surveillance de la grossesse. Une prise de poids trop importante, en dehors de tout hydramnios ou d'erreur diététique, doit aussi attirer l'attention au cours d'une grossesse. D'après VAGUE (7), l'attention doit aussi être attirée par l'existence de vergetures pourprées gravidiques, abondantes, larges, précoces, fortement colorées.

Etant donné la surveillance biologique à laquelle sont soumises aujourd'hui un grand nombre de femmes enceintes, on est souvent amené à rencontrer des anomalies biologiques suspectes d'être d'origine diabétique. Ces anomalies peuvent être assez variées :

M.L. AGE 22 WEIGHT 111 LB.

SHOWING REMARKABLE DIABETOGENIC EFFECT OF PREGNANCY.



SHADED ZONE IS ABNORMAL. ▣ = FASTING LEVEL. ⊙ = 2 HOURS AFTER 50 g. GLUCOSE.

SOLID LINES ——— : NOT PREGNANT. DOTTED LINES– – – : WHILE PREGNANT.

BROKEN LINES ·—·—· : AFTER CORTISONE

- Glycémie à jeun augmentée (10), avec ou sans glycosurie associée.
- Présence, même transitoire, de sucre dans les urines (6) : toute glycosurie "fonctionnelle" est suspecte, mais il est possible que ce soit simplement dû à un abaissement transitoire du seuil rénal.
- Les explorations hormonales montrent : taux d'oestrogènes nettement diminué, taux d'hormone gonodotrope chorionique augmenté.
  Le taux des 17-céto-stéroïdes et du pregnandiol reste inchangé

B) Anomalies de l'enfant à la naissance :

Ici, c'est l'excès de poids qui est le fait clinique dominant (10) : le cas ne devient cependant suspect que lorsque l'excès dépasse 20 % du poids idéal. BONAFOS signale aussi un plus grand nombre d'avortements ou d'accouchements prématurés spontanés, qui ont certainement un rôle important dans l'augmentation de la mortalité périnatale constatée.

JACKSON (7) insiste en outre sur le fait que l'on peut considérer l'hyperplasie des îlots de Langerhans, en l'absence d'érythroblastose foetale, comme un critère valable d'état diabétique, au moins chez la mère.

En fait le tableau clinique de l'embryo-foetopathie diabétique a été analysé de façon systématique par WILLI (7).

Quarante enfants on pu être suivis, et quatre étaient atteints de malformations graves. Le poids et la taille des enfants sont augmentés avec des chiffres moyens pour la 37e semaine de 3,750 Kg et de 50,5 cm ; chiffres correspondants à ceux rencontrés à terme dans la grossesse normale. Les points d'ossification, à l'opposé, ne sont pas en avance par rapport à la normale. Des oedèmes importants existent au moment de la naissance, ou n'apparaissent qu'au cours du premier jour une atélectasie pulmonaire explique la dyspnée de ces enfants et la dilatation aigue du coeur entraine la cyanose. Les examens biologiques pratiqués tôt montrent que la glycémie du cordon, de 90 à la naissance baisse au cours des jours suivants, pour revenir à la normale vers le

6e jour. La calcémie, souvent normale à la naissance, peut s'abaisser dans les jours suivants, et traduire l'existence d'une tétanie avec tremblements, hyperréfléxie, ou même présence de mouvements cloniques.

Le passage de la vie intra-utérine à la vie extra-utérine peut être source de difficultés en raison de la fragilité de ces enfants et de la fréquence des traumatismes de la naissance (fractures, lésion cérébrales).

OAKLEY, tout comme WILLI, nie le rôle de l'hypoxie dans les troubles du foetus et pense que l'augmentation de l'érythropoïèse peut s'expliquer par la seule prématurité.

FARQUHAR et BAIRD (Edimbourg) se sont attachés à mettre en évidence l'hyperinsulinisme foetal en dosant l'activité insulinique du sang pancréatique éfférent obtenu par cathétérisme : les taux obtenus sont 10 fois supérieurs à ceux rencontrés chez les nouveau-nés de mères non diabétiques. D'après ces auteurs, cet hyperinsulinisme foetal dépend certainement de l'hyperglycémie maternelle, mais probablement aussi d'autres facteurs encore méconnus. Son rôle dans la mortalité périnatale n'est pas retenu.

Pour ABBAS et TOVEY (4), la découverte d'îlots de Langerhans géants dans le foetus mort, sans incompatibilité rhésus, traduirait plutôt le passage transplacentaire des facteurs d'inhibition de l'activité insulinique (synalbumine), et l'hyper-incrétion insulinique compensatoire du foetus ne serait que la réaction à ce passage.

Lorsque les explorations hormonales (10) montrent les anomalies vues plus haut, il est logique de faire bénéficier ces grossesses hypoestrogéniques d'un traitement de suppléance qui renforcera la sécrétion de folliculine du placenta et freinera la production d'hormo gonadotrope chorionique (HGC) responsable de la macrosomie foetale.

C) Anomalies des annexes :

Ce sont essentiellement (6) un hydramnios, un placenta de poids excessif, ou les deux en même temps.

D) Le problème des malformations congénitales :

C'est en effet un problème très débattu. BONAFOS (10) nie l'existence de malformations congénitales, alors que d'autres (6)

signalent une augmentation observée dans leur fréquence.

D'après WILLI (7), des malformations surviendront éventuellement si les troubles dûs au diabète surviennent dans la période d'organogenèse, c'est-à-dire dans les trois premiers mois de la vie intra-utérine. DEUIL (8) affirme aussi l'existence de malformations congénitales, cardiaques notamment, qui peuvent précéder de très loin l'apparition de réponses anormales aux épreuves fonctionnelles.

E) Anomalies chez la mère après l'accouchement :

DOUSSET et KALLAL (7) signalent la possibilité d'apparition chez la mère d'un gain de poids excessif, ainsi qu'une lactation prolongée et abondante.

F) Anomalies chez l'enfant après l'accouchement :

Les mêmes auteurs signalent aussi l'existence fréquente chez l'enfant d'une prise pondérale exagérée avec adiposité manifeste.

Nous venons de voir que les anomalies obstétricales couvrent un assez large éventail, mais il ne faut pas perdre de vue qu'elles n'évoquent pas toutes l'existence d'un état prédiabétique avec le même degré de probabilité, et c'est ainsi que l'association du prédiabète avec l'existence d'hydramnios, de prématurité, de malformations congénitales, de lactation excessive, est plus controversée que, par exemple, la tendance à mettre au monde de gros enfants (poids de naissance supérieur à 10 livres).

3) GYNECOLOGIE

Les antécédents gynécologiques sont en général moins évocateurs que les antécédents obstétricaux, mais ils ont cependant une certaine valeur d'orientation. BONAFOS (10) retient un certain nombre d'éléments ménarchie tardive, hypoménorrhée, dysménorrhée, dyspareunie, stérilité secondaire à des taux d'oestrogènes tros bas.

Pour lui, la recherche de diabétiques peut aussi se révéler d'un certain intérêt ; c'est que ces lésions cutanéo - muqueuses de la série diabétique peuvent aussi être incriminées dans les états prédiabétiques l'argument de fréquence faisant foi. Ce sont surtout un prurit vulvo-vaginal, une cystite ne cédant pas au traitement, un abcès pharyngé récidivant associé à une leucorrhée importante, une staphylococcie

vulvaire ou cutanée, une exocervicite chronique rebelle à la thérapeutique. M. DEROT (7) soupçonne aussi un diabète chez des femmes qui souffrent de carcinome du corps utérin ou d'un endomètre hyperplasié. Il faut cependant signaler que l'association significative de la stérilité avec un état prédiabétique est contestée par certains (5).

4) L'OBESITE :

C'est un aspect excessivement important des états diabétiques précoces. TRAVIA (11) trouve 85 % d'obèses dans son étude statistique sur 1.500 diabétiques. C'est surtout l'obésité de type androïde qui est très suspecte (I) de cacher un état prédiabétique. Mais l'obésité associée à des troubles vasculaires aggrave encore le risque(12) puisqu le pourcentage de troubles de la glycorégulation observés chez les "artériels" obèses atteint 82 % contre 69 % chez les sujets de poids normal.

Les anomalies rencontrées dans les tests de tolérance glucidique des obèses et l'intensité de l'activité insulinique remarquée chez les obèses diabétiques, ont démontré (13) qu'il existe un rapport étroit entre le métabolisme glucidique et les tissus adipeux où le métabolisme des acides gras libres et des lipides est très actif (14,15,16).

BUTTERFIELD a montré (16) que l'utilisation du glucose se fait en proportion inverse du degré d'obésité, et que la tolérance glucidiqu diminue avec l'augmentation du poids. D'après WILLIAMS (13), il existerait même un rapport de proportionnalité entre l'excès de poids et l'apparition du diabète.

Cependant la place exacte de l'obésité dans l'édifice complexe qu'est le diabète est encore assez difficile à saisir ; les relations obésité-diabète ne sont pas encore formellement fixées(6) sous l'angle physiopathologique. L'obésité et le diabète pourraient être unis génét quement et simultanément hérités. L'obésité serait un témoin précoce de la maladie diabétique ; son installation serait liée à un déficit partiel de l'activité biologique de l'insuline ; les sujets deviennent obèses parce que diabétiques. Par un mécanisme encore hypothétique, l'activité de l'insuline au niveau de la cellule du muscle s'émousse ; le pancréas réagit par une augmentation de la sécrétion insulinique ;

l'activité lipopexique de cette dernière, conservée et parallèlement accrue, conduit à l'accumulation d'une proportion importante des hydrates de carbone sous forme de graisse (DARNAUD). Pour beaucoup, la surcharge pondérale est le simple témoin d'une longue suralimentation, en particulier glucidique. Ce déséquilibre alimentaire est volontiers favorisé par le respect de traditions alimentaires ancestrales, par les phénomènes de la vie psycho-affective, la répétition des grossesses ; le surmenage des cellules insulaires bêta qui en résulte aboutit d'autant plus vite à leur défaillance qu'elles sont héréditairement fragilisées.

Pour J.D. ROMANI (17) l'obésité parait représenter une expression du prédiabète qu'il convient de reconnaitre. On ne peut encore savoir si l'obésité favorise l'acheminement vers le diabète d'un sujet génétiquement prédisposé, ou bien si elle fait partie intégrante de la symptomatologie du prédiabète. Des recherches récentes inclineraient plutôt vers cette seconde conception.

L'école de J. VAGUE (18) voit le problème un peu différemment.

Le diabète étant dans la majorité des cas une maladie héréditaire, en tout cas au moins une maladie à l'origine de laquelle les prédispositions héréditaires sont les facteurs étiologiques les plus déterminan dans un cinquième des cas ces facteurs agissent sans l'intermédiaire d'une surcharge adipeuse. Mais dans les quatres cinquièmes des cas, l'obésité est une étape obligatoire entre la prédisposition au diabète et la constitution de la maladie. Seule l'obésité androïde prédispose vraiment au diabète. Un obèse gynoïde n'a pas plus de chances de deveni diabétique qu'un sujet de poids normal. Cette obésité androïde se caractérise par des symptômes d'hypercorticisme, notamment d'hypercortisolisme, qu'il appelle d'entraînement, parce qu'il est réductible par la cure d'amaigrissement. Secondaire, mais sur une prédisposition constitutionnelle héréditaire, cet hypercortisolisme est, avec l'excès d'androgènes, responsable de l'ascension de la graisse vers la partie supérieure du corps. C'est ainsi qu'il décrit quatre stades dans l'évolution de l'obésité androïde au diabète.

STADE I : Peuvent exister des malaises hypoglycémiques. La courbe d'hyperglycémie provoquée est plate, avec hypercorrection et, fréquemment, hypoglycémie à jeun. Ces signes témoignent d'un hyperrinsulinisme relatif que les dosages de l'insuliné mie sont venus confirmer. Cette forte sécrétion d'insuline

conditionne l'adipopexie.

STADE II : Dans lequel la courbe d'hyperglycémie est de type prédiabétique. La sécrétion d'insuline, toujours importante,suffit à maintenir normale la glycémie à jeun, mais l'insulino-pancréas, déjà défaillant, ne peut faire face à l'inondation glucosée.

STADE III : Diabète gras confirmé avec hyperglycémie à jeun. Ici la courbe d'hyperglycémie provoquée accuse encore une correction, témoin, avec la persistance d'une liposynthèse exagérée d'une insulinémie endogène, ; cette sécrétion d'insuline est cependant insuffisante pour permettre une utilisation totale des glucides. Elle est donc fonctionnellement relativement insuffisante, bien que sa valeu absolue soit normale ou même élevée ; en effet, la cure d'amaigrissemen permet de revenir du troisième au premier stade.

STADE IV : Diabète irréversible, malgré l'amaigrissement habituel glycémie à jeun très élevée, courbe haute sans correction, insulinémie nulle.

Nous emprunterons la conclusion de cet important chapitre à J. VAGUE (18) car elle nous paraît offrir de grandes possibilités de prophylaxie et de thérapeutique.

Si l'hyperinsulinisme est certain dans le prédiabète, de nombreux problèmes persistent encore et, principalement, celui de la situation de la tare initiale, sûrement génétique. La molécule d'insuline porte-t-elle, comme le pense VALLENCE-OWEN, la tare initiale et unique

L'aptitude des adipocytes à une liposynthèse exagérée, héréditaire elle aussi, dépend-elle de la tare éventuelle de la molécule d'insuline ou non ?

Cette dernière éventualité pourrait expliquer le caractère non diabètogène des obésités gynoïdes, et dans ce cas, est-ce le métabolism lui-même de la cellule adipeuse qui est vicié, ou son contrôle par les hormones surrénales notamment ? Mais que ces perspectives théoriques ne cachent pas, cependant, la conclusion pratique ! L'insulinémie est élevée ou tout au moins normale dans le prédiabète, mais aussi dans le diabète gras. Il suffit de ramener le poids à son niveau physiologique

pour que l'organisme, qui n'est plus parasité par un excès de graisse draînant l'insuline aux dépens du muscle, dispose de suffisamment d'hormone pour ses besoins, comme en témoigne le retour de la courbe d'hyperglycémie aux stades antérieurs.

5) Les "complications dégénératives"

Nous ne reviendrons pas à la discussion sur le terme "complication" que nous avons présentée plus haut. Mais l'âpreté même des controverses à ce sujet montre bien toute l'importance que l'on doit y attacher. Pour certains même, l'atteinte dégénérative sous ses différents aspects pourrait bien se trouver être le primum movens de l'état diabétique car c'est souvent le premier signe décelable. Là encore, malgré les immenses progrès réalisés dans le domaine des examens complémentaires, aussi bien sanguins que microscopiques (biopsies), l'examen clinique systématique n'a rien perdu de son intérêt pour les déclencher et les orienter, ainsi que pour établir un bilan "pratique" de l'état du malade car, en dernier ressort, celui-ci n'est pas une somme de constantes biologiques mais un être sensible, appartenant à une réalité bien concrète et macroscopique.

A) Pathologie oculaire :

Les manifestations oculaires du diabète latent sont nombreuses, variées, souvent graves, compromettant le pronostic visuel du diabétique (19). Mais entre l'état normal et l'état diabétique typique, on décrit un ensemble de troubles métaboliques et histologiques caractérisant ce qu'il est convenu d'appeler le prédiabète. Ces états de prédiabète et de diabète latent peuvent s'accompagner de signes oculaires d'intérêt diagnostique certain. Mais ces manifestations ophtalmologiques sont inconstantes et d'importance inégale ; on peut les découvrir dans deux types de circonstances :

I) A l'occasion d'un examen ophalmologique demandé systématiquement chez un sujet suspect de diabète infraclinique.
2) Ou bien, c'est parfois le problème d'un patient qui vient consulter en optalmologie pour un trouble visuel, et l'examen oculaire met en évidence des signes évocateurs de diabète.

Les signes oculaires peuvent être groupés en deux chapitres d'importance assez inégale :

1) Les signes latents: Il faut surtout y penser, et savoir les rechercher avec soin ; ce sont les signes témoins de l'angiopathie : la rétinopathie, rare à ce stade, et surtout les anomalies biomicroscopiques des vaisseaux conjonctivaux. Ces anomalies vasculaires peuvent être extrêmement précoces, et même, d'après DITZEL (6), ces lésions pourraient être trouvées chez le nouveau-né de mère diabétique dans les premier jours de la vie, s'atténuer ultérieurement, et réapparaître, plus ou moins tardivement si le sujet devient diabétique, stade auquel nous les saisissons habituellement. Cette microangiopathie, d'importance diagnostique et pronostique considérable, sera analysée dans un chapitre particulier.

2) Les manifestations bruyantes, mais relativement rares : hémorragies rétino-vitréennes, cataracte, glaucome hémorragique

a) Les hémorragies rétino-vitréennes :

Elles sont rapidement bruyantes car entraînant un trouble de la vision. Au biomicroscope et à l'ophtalmoscope, ces lésions ont un aspec banal, mais évoquent parfois d'emblée une étiologie diabétique : lésion purement hémorragiques (20) rétiniennes, évoquant l'aspect existant dans la forme ponctuée disséminée de la rétinite diabétique au début, pouvant être accompagnée d'une hémorragie du vitré plus ou moins massiv parfois poussiéreuse, souvent bilatérale, qui gêne l'examen ophtalmoscopique.

Les veines montrent un aspect pathologique : elles sont de calibre augmenté, à bords souvent irréguliers, de couleur plus foncée, avec parfois des signes de thrombose. Lorsque cette hémorragie est massive, le fond d'oeil n'est pas visible, mais sur l'oeil adelphe on découvre des petites lésions évocatrices. Le pronostic visuel est ici, bien entendu, très sérieux.

b) la cataracte :

Pour BLANCK (19) ; la cataracte diabétique vraie est assez

rare : elle intéresserait 5 % des diabétiques confirmés de moins de 45 ans. Pour rare qu'elle soit, elle est loin d'être exceptionnelle dans les états prédiabétiques. Il doit être de régle, pour tout ophtalmologiste, devant une cataracte sans étiologie précise, de faire une étude de la tolérance glucidique. L'aspect clinique de cette cataracte est assez caractéristique ; elle s'individualise par plusieu critères :

- elle est bilatérale, mais avec prédominance d'un côté,
- elle est précoce, puisqu'elle s'observe le plus souvent entre 15 et 35 ans ;
- son évolution est classiquement explosive en quelques jours à quelques semaines,
- l'aspect biomiscroscopique est particulier : cataracte "endocrinienne en cupule postérieure, à début sous capsulaire avec opacités ponctuée floconneuses ou parfois cristallines.

Cependant (21) la relation de cause à effet entre état prédiabétique et cataracte ne pourra jamais être établie avec une certitude absolue; mais une grande probabilité sera apportée par le type de la cataracte (endocrinienne), le jeune âge du sujet (éliminant ainsi la cataracte sénile), l'absence de toute autre étiologie de cataracte chez le sujet jeune (myotonie, trouble de la calcémie, atteinte cutanée par exemple), la présence de cas de diabète reconnu dans la famille du sujet, une perturbation significative de la courbe d'hyperglycémie provoquée.

Bien entendu le traitement chirurgical de cette cataracte (21) est plus délicat qu'habituellement : Paufique (1965) signale 44 % d'incidents opératoires dont 16 % représentés par des issues de vitré DONELECK (1966) parle aussi d'échecs opératoires. Il convient donc d'être particulièrement attentif à une hypotonie et une akinésie parfaite lors de l'anesthésie. Il est aussi raisonnable, comme chez le diabétique plus sujet aux infections que le sujet normal, de travailler sous le couvert d'une antibiothérapie préventive.

c) Le glaucome hémorragique :

C'est une complication très rare. Il a la particularité d'évoquer

souvent (19,20) l'aspect clinique que l'on rencontre chez le diabétique de longue date ; il peut être dû à une thrombose de la veine centrale de la rétine. Son pronostic est dans l'ensemble mauvais ; il nécessite une thérapeutique énergique (20) : pilocarpine à 3 % et Diamox. Dans ce cas encore c'est une étude biologique précise qui permettra de découvrir le prédiabète.

Nous venons donc de voir que l'ophalmologiste, dans quelques cas, peut suspecter d'emblée un trouble de la glycorégulation : cataracte, hémorragie rétino-vitréenne et très rarement glaucome.

Mais il faut savoir qu'en fait, ces "complications" sont peu fréquentes et pas toujours faciles à relier à un état prédiabétique. Cependant, l'ophtalmologiste peut apporter une collaboration certaine au diabétologue qui suspecte un diabète infra-clinique. S'il est "averti", il pourra aussi prendre l'initiative de la découverte de cet état prédiabétique pour peu qu'il pense systématiquement à en rechercher les signes. La sémiologie oculaire à ce stade n'est pas très riche, mais l'étude biomiscroscopique des vaisseaux conjonctivaux, chez l'enfant à hérédité diabétique par exemple ou chez l'obèse, peut être très utile au diagnostic en déclenchant les examens complémentaires. Il faut encore souligner ici combien des manifestations oculaires sont discrètes et inconstantes comparées à la gravité des lésions oculaires qui apparaissent à long terme chez le diabétique latent, d'où l'importance du dépistage clinique systématique au cours de tout examen ophtalmologique.

B) Artériopathies périphériques :

Il est très important de rechercher une anomalie de la tolérance glucidique chez tout malade dont les troubles peuvent entrer dans ce cadre. DEUIL, MUNDLER et LAURENT (22) signalent qu'on trouve des anomalies à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée chez 80 % des malades atteints d'artérite des membres inférieurs. CLOAREC (23) signale aussi la grande fréquence des artériopathies des membres inférieurs dans les états diabétiques latents ou asymptomatiques.

C) Atteinte coronarienne :

DEUIL, MUNDLER et LAURENT (22) trouvent chez 57 % des malades des atteints de troubles coronariens, des anomalies à l'épreuve d'hype

- dont les épreuves de tolérance glucidique sont perturbées dans le sens diabétique,
- dont l'examen neurologique est souvent normal,
- mais qui n'en sont pas moins porteurs d'une neuropathie infra-clinique à l'électromyogramme,
- dont le potentiel de nerf peut résister à l'ischémie provoquée, comme cela se voit chez les diabétiques patents,
- qui peuvent présenter une microangiopathie même s'ils sont jeune

Deux théories s'affrontent pour essayer d'en expliquer la pathogénie : la théorie vasculaire de l'angiopathie précoce, qui serait la cause de désordres neurologiques ischémiques, et la théorie métabolique, très tentante surtout chez les sujets jeunes indemnes de toute lésion vasculaire cliniquement décelable. Mais il est aussi possible que le dysmétabolisme glucidique soit précocement responsable du remaniement vasculaire, lui même étant dans ces conditions spécifiqueme diabétique. Dans ces conditions hypothétiques, les théories vasculaires et métaboliques interféreraient, ou bien la première serait en réalité sous la dépendance de la seconde. FAGESBERG (25) pense, lui, que c'est l'angiopathie qui favoriserait la neuropathie diabétique.

Cependant ces anomalies nerveuses sont assez disparates car CAMERINI-DAVALOS (5) signale n'avoir pas rencontré d'anomalies dans l'étude de la vitesse de conduction nerveuse dans les nerfs moteurs cubital, médian et sciatique poplité externe.

Mme ARNOTT et COLL. (5) rapportent une neuropathie complexe chez une femme de 32 ans. Il s'agit de manifestations végétatives et centrales (troubles vasomoteurs faciaux, nausées, vertiges, céphalées), associées à une hyporéfléxie ou même aréflexie osso-extensive, une pupillotonie et une résistance du potentiel de nerf sous ischémie, et où la recherche d'une microangiopathie s'est révélée pleinement positiv micro-anévrysmes au fond d'oeil et à la conjonctive bulbaire, micropool conjonctivaux, congestion vasculaire à la biopsie de la pulpe digitale et des gencives, néovascularisation gingivale, fibrose interstitielle du segment intermédiaire artério-veineux digital.

Lièvre et Coll. (26) rapportent une très intéressante observation d'un homme de 46 ans, fils de diabétique, chez qui évolue pendant sept ans une arthropathie nerveuse sévère des 2 pieds. Fréquemment recherché en vain au cours de l'évolution, le diabète se déclare sept ans après le début, intéressante exception à la notion que les arthropathies sont le fait des diabètes anciens et mal traités.

glycémie provoquée, fréquence hautement significative confirmée par CLOAPEC (23).

D) Accidents vasculaires cérébraux :

C'est ici que DEUIL, MUNDLER et LAURENT (22) trouvent le plus grand pourcentage : 89 % des hémiplégiques présentent des troubles de la glycorégulation. C'est dire l'importance que l'on doit y attacher lors de la recherche d'une hérédité diabétique.

E) Neurologie :

Les manifestations neurologiques sont certainement parmi les plus curieuses, au moins en ce qui concerne leur pathogénie.

Elles peuvent être de symptomatologie très variée. CAMERINI-DAVALO (5) signale l'existence de douleurs au niveau des membres inférieurs et de l'impuissance. D'autres (4,6) parlent de neuropathies hyporéflectives avec hypoesthésie profonde, ou de névralgies crurales.

ARNOTT et COLL. (25) ont étudié la résistance à l'ischémie du potentiel de nerf avec état diabétique latent, et leurs conclusions son particulièrement intéressantes. Le potentiel de nerf est élicité au niveau du nerf et recueilli au niveau du coude, sur le trajet du nerf cubital. Ils observent habituellement que le potentiel de nerf cède à l'ischémie chez le sujet normal, mais résiste chez le sujet diabétique ; eh bien , ils constatent cette résistance à l'ischémie chez de jeunes malades présentant un état para-diabétique.

Il faut donc rechercher systématiquement les critères de neuropathie infra-clinique quant on possède ceux du diabète latent et inversement. Le "profil" de ces maladies est le fait de l'association complète ou incomplète des symptômes suivants. Ce sont des sujets :

- qui peuvent avoir une hérédité diabétique,mais non nécessairemer
- qui ont eu un amaigrissement récent important (mais parfois une obésité antérieure).
- qui présentent presque toujours des malaises de type hypoglycémique, et sont souvent tributaires de l'alimentation glucidique et considérés comme dystoniques en raison de leur asthéni
- qui ont une glycémie de base à la limite inférieure de la normale, ou plus basse encore,

Cette observation s'accorde avec la conception actuelle du diabète, qui veut que le trouble de la glycorégulation soit tardif par rapport à l'installation d'une surcharge artériolo-capillaire diffuse, élément fondamental de la maladie. Cette microangiopathie diabétique, chimiquement différente de l'athérome banal, est tenue pour responsable de la plupart des lésions "dégénératives" nerveuses,oculaires et rénales du diabète. Son rôle pathogénique dans la neuropathie diabétique a été mis en évidence par GARCIN et LAPRESLE (1966-1968) grâce aux études en microscopie électronique. La microangiopathie est présente déjà chez les prédiabétiques, c'est-à-dire (CAMERINI-DAVALOS) les sujets génétiquement prédisposés, mais tolérant encore normalement le glucose par os, et ARNOTT et COLL. de souligner (24) la fréquence insoupçonnée de l'atteinte neurologique dans de tels états.

L'intérêt est donc de pouvoir reconnaître ces malades dans la totalité de leurs manifestations pathologiques et ceci par quelque côté que soit abordé le problème. Que ce soit par le généraliste qui doit se garder de les considérer comme des neuropathès, par le neurologue qui doit, au-delà de l'examen neurologique ,interroger l'électromyogramme et la biologie, ou par le diabétologue qui doit rechercher la neuropathie pour compléter son bilan.

F) Les atteintes cutanées :

CAMERINI-DAVALOS (5) signale la possibilité d'existence de réactio cutanées : taches cutanées au niveau de la face antérieure des jambes (les "skin spots" de DANOWSKY et COLL.), ainsi qu'un aspect rubicond du visage. DOUSSET et KALLAL (7) signalent de leur côté des manifestations dermatologiques à rechutes au stade de pré-diabète II, ou diabète "latent" : prurit et furonculose.

G) Les atteintes rénales :

DEUIL (8) attache une certaine valeur d'alarme à une glycosurie monosymtomatique car elle est retrouvée avec une fréquence anormalement élevée dans les antécédents des diabétiques, par exemple, la présence, même transitoire, de sucre dans les urines d'une femme enceinte.

Cependant CAMERINI-DAVALOS (5), dans une étude comparative de deux groupes de sujets, d'une part des sujets normaux et d'autres part des prédiabétiques présumés (à risque de 100 % comme vu plus haut), note que l'exploration rénale par analyse des urines, cultures des urines, clearance de la créatinine, recherche de protéines urinaires, et évaluation de la taille rénale par radiographie s'est révélée normale. Mais ces explorations étaient-elles suffisamment poussées ? Il est vrai cependant qu'il est difficile de proposer des explorations traumatisantes, comme par exemple une biopsie rénale à un sujet en bonne santé !

MALLURET et COLL. (6) pensent que le diabète rénal, pourtant faisant partie classiquement du diagnostic différentiel, mérite cependant une place à part : si tous les auteurs admettent qu'il s'agit d'une entité physiopathologique liée à une déficience du tubule rénal (ou de certains tubules rénaux), deux faits doivent être pris en considération :

- l'interpénétration très fréquente du diabète rénal et du diabète sucré au sein d'une même famille.
- La possibilité parfois retrouvée de voir à longue échéance, le diabète rénal s'associer au diabète sucré.

Ainsi, le diabète rénal doit-il être surveillé comme les autres signes de présomption.

H) L'atteinte osseuse :

AZERAD et COLL (9) défendent une théorie métabolique qui fait de la lésion osseuse une atteinte "dégénérative" au même titre que la rétinopathie ou la néphropathie auxquelles elle s'associe souvent.

Il s'agirait d'une altération de la trame protéïque et de la substance fondamentale. A l'appui de cette opinion, ils montrent l'existence de troubles biologiques caractérisés par une augmentation des séro-mucoïdes sanguins et de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides, témoignant d'une certaine dépolymérisation.

6) Les Hypoglycémies

La fréquence dans les états prédiabétiques, des hypoglycémies post-stimulatives tardives (par exemple après un repas très riche en sucre), est fortement évocatrice pour J. CHATA (27). Ces crises surviennent volontiers sur un terrain d'obésité où elles peuvent être

un facteur d'aggravation. Les accès sont d'intensité en général modérée : malaise, perte de force, faim ou inconfort gastrique avec nausées et sueurs ; leur évolution vers une perte de connaissance transitoire est exceptionnelle ; la prise d'aliments leur met immédiatement fin. Le diagnostic en est posé facilement à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée à condition de penser à prolonger cette épreuve jusque vers la 4è ou 5è heure. Mais ce n'est pas toujours nécessaire car, d'après FOSSATI (3), cette hypoglycémie peut aussi apparaître précocement (1 h 30 à 2 heures).

SELTZER, FAJANS et CONN (7) ont proposé une explication du phénomè ils pensent que la diminution de la vitesse de mobilisation de l'insuli en réponse au stimulus provoqué par une hyperglycémie, est un trouble précoce du diabète : Bien qu'à ce stade la production d'insuline soit normale, ce retard d'excrétion d'insuline aboutit finalement à une stimulation plus forte, d'où hypoglycémie. Ces épisodes d'hypoglycémie disparaissent à mesure que la capacité sécrétoire insulinique diminue.

7) Les manifestations infectieuses :

Elles sont très variées. J. BRUN (6) a insisté sur la fréquence de la tuberculose dans les états prédiabétiques. Elles peuvent surtout être un facteur de découverte (7) : par exemple ; un diabète dit "passager" qui s'installe au cours d'une infection à staphylocoques. DAUSSET et KALLAL ont même soupçonné la furonculose de révéler un état prédiabétique. En fait, il ne faut pas perdre de vue que ces signes suggèrent beaucoup plus qu'ils n'affirment, et leur valeur réside principalement dans cette force de suggestion qui doit déclencher des examens plus poussés.

8) Affections pancréato-hépato - biliaires :

Pour Deuil (8), le rôle des affections pancréato-biliaires, numériquement très inférieur à celui de l'obésité, semble être d'aggraver ou même de déclencher le diabète : elles ont en tout cas une valeur de facteur de rencontre révélant un terrain prédisposé. Elles groupes (6):

a) Des atteintes pancréatiques :

- antécédents de poussées de pancréatite aigue oedémateuse ou

hémorragique, voir l'exceptionnelle pancréatite ourlienne,

-pancréatites chroniques lithiasiques ou non,

-cancer du pancréas,

-plus délicat s'avère être le problème de la mucoviscidose dont la forme hétérozygote, révélée par le test de la sueur, aboutira souvent, selon KLOTZ, au diabète.

b) les affectations hépatiques :

-principalement l'hémochromatose, mais aussi (hélas) l'habituelle cirrhose éthylique.

9) Gingivite et parodontose :

DAUSSET et KALLAL(7) signalent enfin l'existence d'une gingivite ou d'une parodontose, souvent méconnues, mais dont la fréquence dans le prédiabète II ou diabète "latent" ne doit pas être ignorée, surtout chez les sujets jeunes.

10) Divers :

Il s'agit là surtout d'affections très rares, ou dont les relation avec les états prédiabétiques ne sont pas très nettes.

DEROT et COLL. (7) signalent la goutte, JACKSON (1) y ajoute le phéochromocytome. D'autres (6) rapportent des affections endocriniennes très rarement en cause : l'acromégalie, l'hyperthyroïdie, les hyperfonctionnements surrénaliens, les hypercorticismes iatrogènes.

Il y a encore un certain nombre d'affections dont la relation avec un état prédiabétique est très controversée : ce sont (5) la stérilité l'hydramnios, la prématurité, les malformations congénitales, la lactation excessive. Ce qui n'est pas l'avis de DEUIL (8) qui attache une grande valeur d'alarme à l'hydramnios et aux malformations congénitales, cardiaques notamment.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Pierre UHRY élimine du cadre "Diabète-maladie" certains états acquis de paradiabète :

- la suralimentation chronique, dont l'obésité banale
- au cours des infections, les plus bénignes commes les plus graves, la constatation d'un état paradiabétique est la règle mais disparaît au cours de la convalescence.

- de même, certaines intoxications (alcooliques, anesthésiques, morphiniques ou saturnines) peuvent s'accompagner de manifestations analogues.
- Les affections du foie, des reins, certaines affections du tube digestif s'accompagnent également d'un état paradiabétique assez fréquemment.
- Il en est de même au cours de l'hypertension artérielle, des manifestations artéritiques, dans les tumeurs malignes, diverses dermatoses ou anémies.
- Enfin, on peut également les observer à la suite de traumatismes crâniens, d'interventions chirurgicales et dans certaines affections du système nerveux central (tumeur cérébrale, hémorragie ou ramollissement).

D'autres (6) éliminent des affections trop rares pour être admises dans le cadre du prédiabète :

- La maladie osseuse de PAGET,
- l'hyperlipémie essentielle,
- la maladie palmaire de DUPUYTREN,
- la maladie héréditaire de FRIEDREICH

où, malgré d'intéressantes perspectives physiopathologiques possibles la simple coincidence ne paraît pas pouvoir être exclue.

DEROT et COLL. (7) ne pensent pas que les grossesses répétées ou les avortements à répétition puissent être directement imputés à un état prédiabétique.

Enfin, il est évident que le lactose, fructose ou galactose vont tous donner une épreuve positive pour le sucre urinaire, et le patient n'est pas pour cela diabétique.

Cet ensemble impressionnant de signes cliniques pouvant faire suspecter un état prédiabétique nous donne un aperçu valable de la complexité du problème et des multiples facettes sous lesquelles il peu apparaître. Il n'existe pratiquement pas de spécialité médicale qui ne soit concernée par cette maladie.

Contrairement à l'état diabétique confirmé, les états prédiabétiq forment une entité particulière du fait qu'un seul signe clinique n'en permet pas le diagnostic ; chaque signe n'est en fait qu'une présompti et ce n'est qu'en réunissant soigneusement un faisceau convergeant de ces présomptions que l'on pourra parvenir au diagnostic.

Mais en fait, le problème n'est pas tant la réunion de cette somme d'indices, mais bien plutôt le fait d'avoir à y penser devant des symptômes parfois peu évocateurs à un oeil non averti et ne pas hésiter à entreprendre un bilan mené systématiquement.

Dans la mesure ou l'évolution du diabète fruste se fait, sinon inéluctablement, du moins avec une très grande fréquence vers l'extério risation d'un diabète confirmé défini et définitif, dans la mesure auss où la surveillance régulière des sujets atteints de diabète fruste, et un éventuel traitement, semblent au moins retarder, sinon éviter l'insuffisance insulinienne totale et l'angiopathie diabétique, dans la mesure enfin où le diabète est une maladie sévère pour laquelle on ne dispose que de traitements substitutifs, il est nécessaire de chercher à le reconnaître aux tous premiers signes biologiques anormaux

Ce sera l'objet du prochain chapitre.

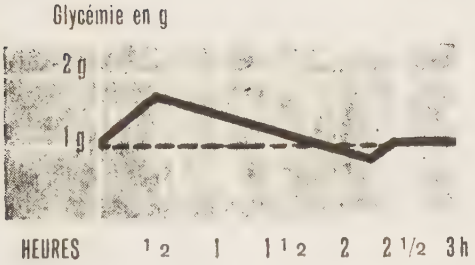
IV - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Les examens complémentaires, aujourd'hui, ont acquis une place primordiale dans le diagnostic et la surveillance du diabète. Mais dans les stades très précoces de l'évolution diabétique, leur importance est encore plus grande, surtout en ce qui concerne le diagnostic. Cependant il ne faut pas perdre de vue que dans ces états prédiabétiques il en va des examens complémentaires (presque) comme des signes cliniques ce sont principalement des éléments de suspicion, de valeur plus ou moins importante, qui n'acquièrent leur valeur diagnostique que par leur association convergente en plus ou moins grand nombre.
C'est que l'introduction de méthodes nouvelles pose le problème de leur spécificité, RAMBERT (6) pense que l'accroissement de la sensibilité risque d'entraîner une diminution de la spécificité, et il fait justement remarquer que le pourcentage élevé des courbes dites "anormales" par ces méthodes est nettement supérieur à celui qui assurerait le renouvellement du pool des diabétiques avérés ; mais cette constatation pourrait aussi indiquer que derrière les "diabétiques avérés" se cache une masse beaucoup plus grande de sujets à potentialité diabétique ou dont l'état diabétique n'est que très peu développé, qui, connaissant ainsi leur tare précocement et adoptant par conséquent une hygiène de vie adéquate, auront une bien plus grande chance d'échapper à ce fléau qu'est le diabète avéré.
La longue liste qui va suivre rend bien compte de l'intérêt et de la difficulté d'obtenir un diagnostic précis avec un degré suffisant de certitude, compte tenu de ce que représente pour le malade, en soucis et désagréments de toutes sortes, le fait de se savoir "taré".

A) Les examens du sang :

1) l'hyperglycémie provoquée orale : c'est, parmi les épreuves ayant déjà une certaine sensibilité, celle qui est la plus facile à prescrire, et qui devrait l'être systématiquement au moindre doute, le dosage simple de la glycémie étant un examen trop grossier et imprécis pour avoir une quelconque valeur de dépistage précoce.
Camerini-Davalos (5) a réalisé une étude comparative de deux groupes de sujets : d'une part des sujets normaux et d'autre part des prédiabétiques présumés (jumeau monozygote non

ÉPREUVE D'HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE



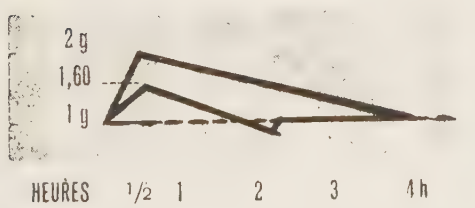
Sujet normal.

- Le maximum glycémique ou flèche hyperglycémique est atteint vers la 30' minute avec 1,60 g.
- La durée de l'hyperglycémie est de 2 h. au maximum.
- La surface du triangle est de 0,25 à 0,50 cm².

Diabétique.

- Augmentation de la flèche d'hyperglycémie au-dessus de 2 g.
- Augmentation de la durée d'hyperglycémie : 3 à 8 h.
- Augmentation de l'aire du triangle.

C'est entre ces deux états que se placent :



Les états pré ou paradiabétiques.

- Flèche comprise entre 1,60 et 2 g.
- Durée d'hyperglycémie augmentée au-delà de 2 h.

diabétiques dont le jumeau partenaire est diabétique, suje
dont les deux parents sont diabétiques. Par définition, la
réponse à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale
chez les prédiabétiques présumés, aussi bien après adminis
tration de glucose per os, qu'après administration intra-
veineuse, associée ou non à l'administration de cortisone.
Néanmoins, la glycémie après administration orale de glu-
cose est plus élevée en cas de prédiabète présumé et la
différence entre les valeurs moyennes des deux groupes
étudiés comparativement est significative.

FAJAN et CONN (28) ont appliqué cette mesure chez 436
sujets apparemment sains mais tous proches parents de
diabétiques connus, 18% se sont révélés porteurs d'un
diabète latent. Le même test standard, utilisé chez 127
sujets sains sans antécédents de diabète familial ou de
gros enfants à la naissance, ne montrait qu'une seule
courbe de type diabétique et qu'une seule autre de type
diabétique probable.

Des épreuves analytiques plus fines ont été imaginées (1)
comme la double charge de glucose par voie orale ou
intra-veineuse étudiant surtout la réponse pancréatique
à la deuxième vague d'hyperglycémie .

Son principe repose sur l'effet Staub, mais son interpré-
tation clinique est souvent délicate.

En fait, le grand intérêt de l'épreuve d'hyperglycémie
provoquée orale est de mettre en évidence trois grands
groupes d'anomalies :

a) les premières à apparaître sont les hypoglycémies
post-stimulatives tardives (de grande valeur en dessous
de 0,60 g/l) en l'absence de toute autre anomalie de
la courbe glycémique.

b) puis apparaît un certain aplatissement de la courbe
avec toujours une hypoglycémie réactionnelle relati-
vement importante.

c) enfin on assiste à des flèches d'hyperglycémie de plus
en plus élevées (de grande valeur diagnostique au-dessu
de 1,60 g/l) avec retour à la normale retardé (de gross
valeur diagnostique au-dessus de 1,20 g/l).

2) Hyperglycémie provoquée par voie veineuse : ce test de tolé
rance au glucose intraveineux donne des résultats dans l'en
semble moins sensibles (1). Mais les épreuves orales pouvan
être perturbées par de nombreux facteurs digestifs et aussi
par la "mise en réserve hépatique", il est bon de leur
substituer le test par voie intra-veineuse (7) : l'injectio
endoveineuse provoque une inondation de l'espace extra-cell
laire par le glucose telle que la flèche d'hyperglycémie en
fin d'injection est proportionnelle à la quantité de sucre
administré et inversement proportionnelle au volume extra
cellulaire. La glycémie en fonction de l'assimilation
cellulaire dans le temps décroit suivant une courbe exponen
tielle qui, en représentation semi-logarythmique, correspon
à une droite. Cette droite a comme paramètre, l'angle qu'el
fait avec l'axe des abcisses :soit K son coefficient angula
et T.R. le temps de retour de la glycémie au taux de départ
La dose de glucose à administrer mérite d'être proportionne
le à cet espace extra-cellulaire et en conséquence d'être
calculée en fonction de la surface corporelle (Dousset).
DEROT et COLL. administrent 15 g/m2 de surface corporelle ;
les quantités variant chez l'adulte entre 20 et 30 g.
L'évolution de la glycémie est surveillée pendant 60 minute
par 4 prélévements en moyenne.
Chez le sujet normal, le temps de retour est inférieur à
60 minutes.
Chez le diabétique, T.R. est supérieur à 80 minutes. Une
zone de suspicion existe entre 70 et 80 minutes. La valeur
K chez le sujet normal est en moyenne de 2×10^{-2} alors
que chez le sujet diabétique elle est de $0,8 \times 10^{-2}$. Cette
épreuve est donc une estimation de l'assimilation périphé-
rique du glucose.
Dérot et coll. estiment que le premier examen à réaliser
devrait être cette hyperglycémie par voie veineuse. Dans
la mesure où elle n'apporterait pas une solution franche
au problème, le test au Tolbutamide mériterait alors d'être
effectué. Pour eux, l'hyperglycémie orale a une valeur
d'appoint, mais ne constitue plus le test essentiel.
En cas d'hyperinsulinisme (18), l'aspect de la courbe est
diamétralement opposé, témoin d'une assimilation glucidiqu

accrue. Le retour au chiffre de base se fait très rapidemer en moins de 30 minutes. Le K est très élevé (supérieur à 3) ou incalculable, ce qui arrive lorsque le retour au chiffre de base est trop rapide, ne permettant pas de placer trois points sur la même ligne, ou quand la glycémie est toujours restée trop basse pour que l'on puisse tracer une courbe valable. J. VAGUE et COLL. ont remarqué que ces sujets étaient plus jeunes, moins obèses, avec une différenciation masculine moins accusée que ceux dont la courbe était soit normale, soit témoin d'une tolérance glucidique diminuée.

3) L'épreuve cortisone-glucose (ou test de CONN) :

Le diagnostic du prédiabète 1 ou diabète potentiel est spécifiquement biologique (7) : il est établi grâce à des épreuves de sensibilisation. En effet, les tests classiques de tolérance au glucose sont normaux, et le test au tolbutamic est habituellement négatif. Il est nécessaire de créer un déséquilibre des facteurs hormonaux de la régulation glycémique pour que les tests au glucose ou au tolbutamide soier susceptibles de révéler une déficience potentielle métaboli que. Ce déséquilibre de la régulation est provoqué par l'administration de glucocorticoïdes : on effectue, après préparation classique du sujet (régime et jeûne), deux tests de tolérance à un jour d'intervalle, le deuxième étant précédé de l'administration du glucocorticoïde. La variation dans la réponse entre la deuxième et la première épreuve permet d'individualiser le dysmétabolisme prédiabétique.

Dans la technique originale de J. CONN, les deux tests au glucose sont effectués par voie orale suivant le protocole standard de l'école américaine qui notamment fait absorber 1,75 g de glucose par kg de poids corporel idéal. L'administration d'acétate de cortisone a lieu 8 h. 30 et 2 heures avant le deuxième test à la dose chaque fois de 50 mg. Si le sujet pèse plus de 72 kg cette quantité est portée à 62,5 mg.

Dans ces conditions d'épreuves, la courbe de glycémie chez le sujet normal doit être inférieure :

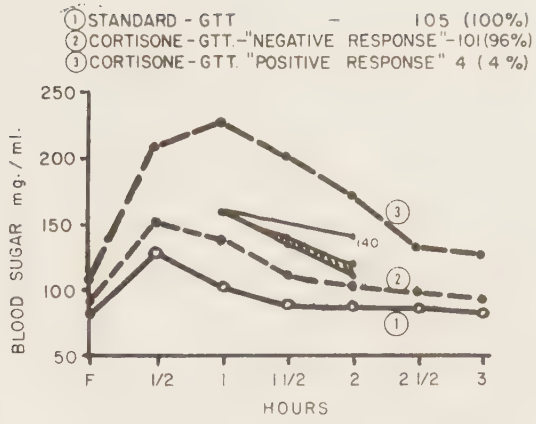


FIG. 3. Cortisone-glucose tolerance tests in 105 healthy subjects with no family history of diabetes or large babies.

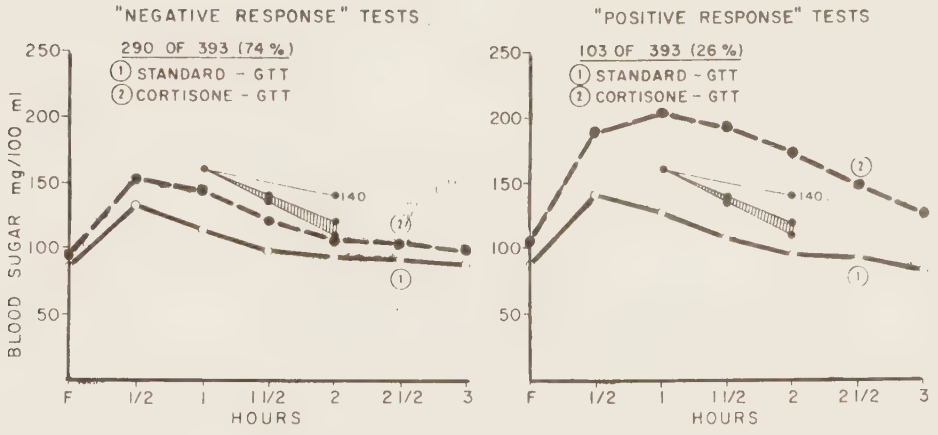


FIG. 4. Cortisone-glucose tolerance tests in 393 non-diabetic relatives of diabetic patients.

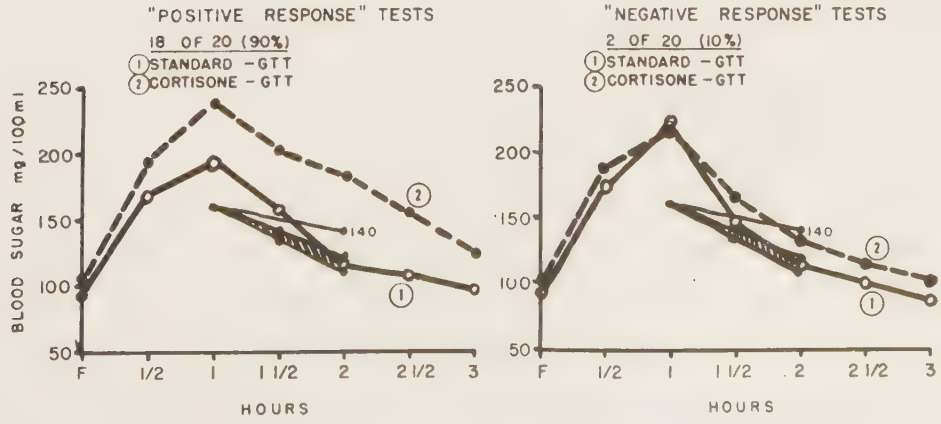


FIG. 5. Cortisone-glucose tolerance tests in twenty subjects with probable diabetes.

- avant la cortisone, à 1,60 g dans la première heure, et à 1,10 g à la deuxième heure.
- après la cortisone, à 1,60 g dans la première heure, et à 1,40 g à la deuxième heure

Le prédiabétique répond alors par un chiffre supérieur aux taux précédents.

Une variante de ce test a été proposée par CLIMT. Elle tend à normaliser les doses de glucose et d'acétate de cortisone en les rendant proportionnelles à la surface corporelle du sujet.

Ce test cortisone-glucose tend à devenir l'épreuve de référence car il est, semble-t-il, le plus précocement perturbé (6). Mais il faut ici immédiatement en tracer les limites chez le sujet âgé de plus de 40 ans (8) ce test est trop difficile à interpréter pour être valable, et chez les enfants de moins de 15 ans WAJCHENBERG, PUPO, MACHADO, SCHNEIDER et MATTAR (Brésil) (7) ont montré qu'il ne peut identifier l'état prédiabétique, même en utilisant des doses de stéroïdes équivalentes à celles données aux adultes ; ils pensent que chez l'enfant en cours de croissance, les îlots de Langerhans sont capables de répondre même à une stimulation intense.

4) Test médrol-glucose de KELLY et WEST :

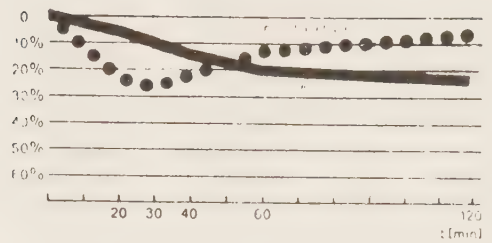
Ici, les deux épreuves d'hyperglycémie provoquée (7) sont faites par voie veineuse. Le médrol est donné en deux prises égales de 15 mg, 11 et 4 heures avant le deuxième test. La comparaison des deux taux obtenus à la première heure suivant l'injection, constitue le critère de l'épreuve . Une augmentation de plus de 600 mg après médrol fait classer le sujet en tant que suspect, et une augmentation de plus de 900 mg l'individualise prédiabétique.

5) Test au Tolbutamide de UNGER et MADISON :

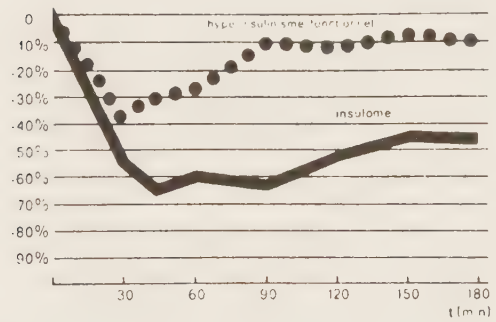
Cette épreuve apprécie le pourcentage et la rapidité de la chute glycémique après injection intra-veineuse de tolbutamide ; il apprécie la capacité réactionnelle des cellules bêta des îlots de Langerhans .

L'injection lente d'un gramme de tolbutamide sous forme d'une solution à 10% entraîne chez le sujet normal une chute glycémique moyenne de 0,50 g vers la 30ème minute et

• TEST DE UNGER MADISON



Courbes de la glycémie enregistrées chez les sujets sains et diabétiques après injection intraveineuse de 1 g de Dolipol.



Courbes de la glycémie enregistrées après injection intra veineuse de 1 g de Dolipol chez des malades atteints d'hyper insulinisme fonctionnel et chez des porteurs d'insulome.

Baisse de la glycémie en pourcentage de la valeur initiale.

un retour progressif au chiffre de départ vers la 90ème mi
te. Chez le sujet diabétique la flèche d'hyperglycémie à l
30ème minute est en moyenne de 0,20 g et à la 90ème minute
la chute glycémique est encore manifeste (7). Dans le dia-
bète potentiel cependant, ce test est négatif ; il permet
tout au plus de contrôler les résultats de l'hyperglycémie
provoquée par voie orale chez l'adulte (8)

6) Test tolbutamide - décadron de BARROS - BARRETO - RECANT

Il consiste à sensibiliser l'épreuve d'UNGER et MADISON par
la prise systématique de 3 mg de DECADRON 8 h 30 et 2 heure
avant l'injection intra-veineuse d'un gramme de tolbutamide
(7).

Chez le sujet normal, la courbe est en cuvette avec une
flèche d'hypoglycémie de 50% en moyenne vers la 30ème minut
qui s'atténue à la 60ème, pour disparaître à la 90ème minut
Le sujet prédiabétique répond (comme le diabétique dans
l'épreuve d'UNGER et MADISON simple) par une chute glycémiq
réduite à la 30ème minute (moins de 23%), qui s'accentue ve
la 60ème, et souvent encore à la 90 ème. Ce retard dans
l'apparition de l'hypoglycémie est caractéristique du prédi
bètic, et peut même être mis en évidence dès le stade I ou
diabète potentiel.

Pour le diagnostic le plus précoce de cet état, ce test
apparaît donc, pour DEROT, comme étant actuellement le plus
séduisant.

Dans ce type de prédiabète, il permet d'exercer une surveil
lance biologique valable, à côté de la surveillance cliniqu
pour juger de sa stabilité ou pour apercevoir précocemment
son passage au stade II du prédiabète.

Ces tests de sensibilisation méritent enfin une remarque
commune : ils ne doivent, bien sûr, être entrepris qu'après
élimination clinique des contre-indications de l'utilisatio
des corticoïdes.

Leur valeur est très réduite chez l'enfant car il faut,
chez ce dernier, des doses énormes pour obtenir le déséqui-
libre souhaitable et nécessaire à ce genre de test.

7) Etude de la sensibilité de l'organisme à l'insuline :

C'est une épreuve d'emploi peu courant en clinique, n'ayan
pas encore quitté le domaine de la recherche (1).

8) Epreuves de double charge insuline-glucose (de Himsworth)

Il en est de même de ce test qui n'est pas d'un emploi faci en clinique courante (1) : c'est une épreuve couplée avec oppo tion d'effets (6) d'interprétation assez délicate.

9) Acides gras libres (AGL ou NEFA) et lipides :

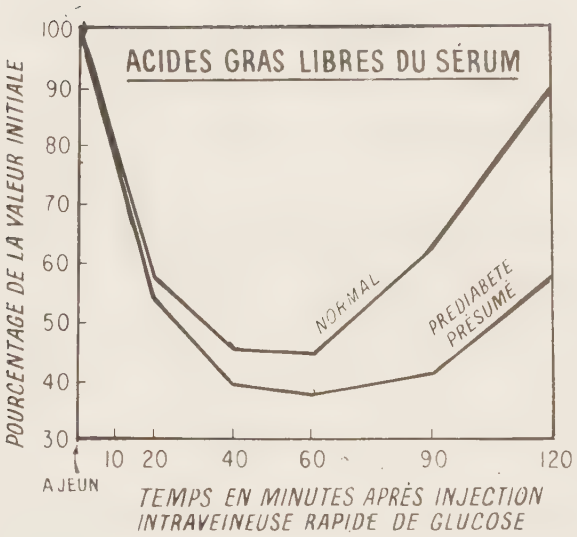
A jeun, la teneur en acides gras libres du sérum des prédia bétiques est plus élevée que celle des sujets témoins (5, 9, 3 Dans l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par injection intra-veineuse rapide de glucose (0,5 g de glucose par kg), on observe une baisse du taux des acides gras libres suivie d' rapide retour à la normale chez le sujet témoin, alors que l'augmentation est retardée et lente chez le prédiabétique présumé : on obtient donc une courbe à pente raide chez le suj normal, et un aplatissement de cette courbe dès le stade de prédiabète présumé. La valeur moyenne ; plus ou moins une dévi tion standard, est à la 120ème minute du test :

- de 437 ± 210 mEq/l chez les sujets témoins,
- de 363 ± 148 mEq/l ches les prédiabétiques.

(le terme prédiabétique étant pris ici dans le sens d'un sujet cliniquement très suspect de prédiabète mais chez lequel l'hyperglycémie provoquée orale ou intra-veineuse s'est toujou révélée être normale).

Nous constatons donc immédiatement qu'au dessous de 227 mEq le sujet est certainement prédiabétique, qu'au dessus de 511 mEq/l il peut être considéré comme normal, mais qu'entre ces deux valeurs le doute subsiste, nécessitant la comparaison avec d'autres épreuves, avec les données de la clinique et l'anamnèse pour affirmer l'état prédiabétique du sujet.

Nous voyons donc, qu'à l'aide de tests minutieux pratiqués sur le métabolisme lipidique, il est possible de surprendre les modifications de caractère diabétique avant l'apparition de l'état diabétique, durant les phases de prédiabète et de diabète latent (29, 30, 31), et ceci amène un certain nombre d'auteurs (14, 31, 32, 33), à penser que la découverte de ces anomalies du taux des acides gras libres plasmatiques représen une des plus importantes acquisitions de la diabétologie moder Ils estiment qu'au cours des tests de tolérance glucidique par voie orale et au tolbutamide par voie intra veineuse, les vari tions du taux des acides gras libres sont plus importantes pou


ACIDES GRAS LIBRES DU SÉRUM
POURCENTAGE DE LA VALEUR INITIALE
100
90
80
70
60
50
40
30
NORMAL
PRÉDIABÈTE PRÉSUMÉ
A JEUN
10 20 40 60 90 120
TEMPS EN MINUTES APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE RAPIDE DE GLUCOSE

le diagnostic de diabète et de prédiabète que les variations de la glycémie, car montrant précocement par rapport au sujet normal une chute un peu retardée, mais intense et prolongée.

10) Etude de la consommation tissulaire de glucose :

Elle est représentée par l'étude (5) de l'indice "D" qui est déterminé au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Il est calculé de la manière suivante :

$$D = \frac{\text{Différence AV à 30 mn + différence AV à 60 minutes}}{\text{Différence AV à 60 mn + différence AV à 90 minutes}}$$

La différence AV à 30 minutes exprime la différence entre la glycémie artériolaire (capillaire) et veineuse à 30 mn, etc.

Chez le sujet normal, cet indice D a une valeur supérieure à 1. Par contre dans son étude sur 50 sujets en état de prédiabète présumé, Camerini - Davalos a montré que cet indice avait une valeur inférieure à 1.

11) l'épreuve au glucagon :

Ce test est en fait une mesure de la réserve glycogénique du foie (1). Il n'a cependant pas une grande valeur en pratique courante.

12) Le dosage direct de l'insuline :

Le dosage de l'insulinémie plasmatique endogène, peut aujourd'hui être réalisé dans des centres de plus en plus nombreux :

- soit selon les méthodes biologiques,
- soit selon les méthodes immunologiques qui paraissent les plus répandues.

Bien que parfois trouvée augmentée dans le prédiabète, l'insulinémie à jeun parait avoir moins d'intérêt que l'étude de ses variations provoquées par l'ingestion de glucose ou l'injection intra-veineuse de tolbutamide. Le prédiabète semble alors caractérisé par l'ampleur de la réponse insulinique, un retard et une prolongation de cette réponse par rapport aux témoins normaux (3). Ces troubles de l'insulino-sécrétion expliquent les hypoglycémies tardives : l'insulinémie s'élève au moment où le glucose, par simple action de masse, a forcé la barrière cellulaire, d'où hypoglycémie.

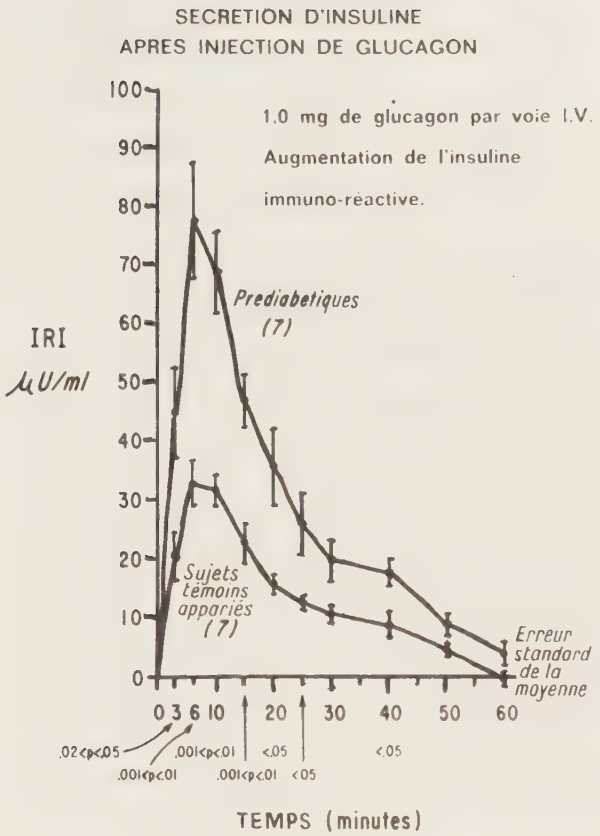


FIG. 5. — Augmentation du taux d'insuline immuno-réactive après injection de 1,0 mg de glucagon par voie I.V.

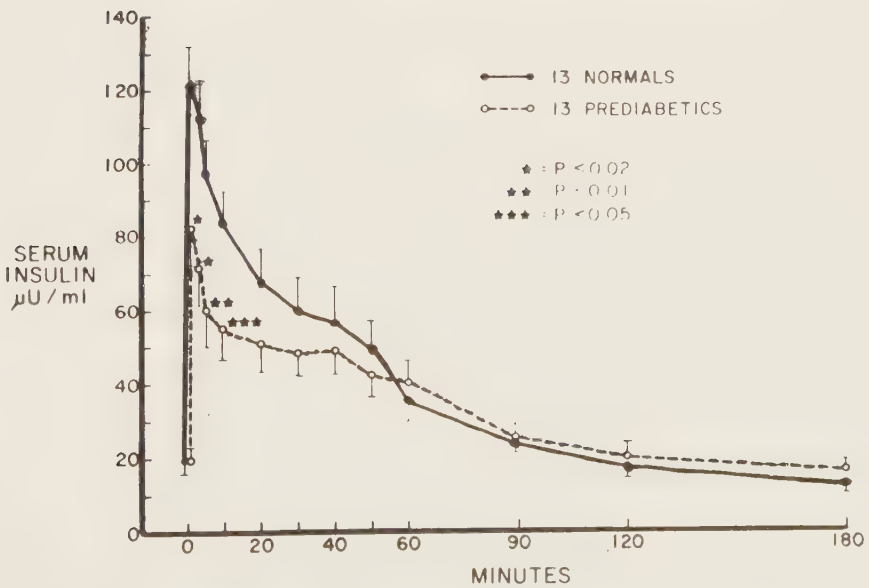


FIGURE 3 Mean (and SEM) levels of serum insulin in prediabetic and normal males during intravenous glucose tolerance tests. *P* values calculated with *t* test.

CHAMPENDAL (34) constate aussi une nette différence entre la réponse de l'activité insulinique du sérum du sujet normal et celle du prédiabétique : chez le sujet normal, cette activi passe de 122 micro U/ml à jeun, à 149 micro U/ml trois heures après la prise de glucose ; ces valeurs chez le prédiabétique sont respectivement de 187 et 236 micro U/ml.

Il y a donc bien chez ces sujets une insulino-sécrétion excessive, mais elle est différente (18) soit qu'une concentra tion plus forte en glucose soit nécessaire pour la déclencher, soit que le pancréas manifeste une certaine inertie dans sa réponse, suivie d'une exagération. Il faut noter que KARAM COLI. ont fait les mêmes constatations chez des obèses, en dehors du diabète. Cependant, cette insuline abondamment secrétée, semble peu efficace, puisque l'insulinémie reste longtemps élevée au cours de l'évolution alors que la toléranc au glucose diminue progressivement. Trois hypothèses ont été proposées pour expliquer ce paradoxe :

1) l'utilisation de l'insuline par les tissus se ferait de façon normale,
2) l'insuline se trouverait, partiellement au moins, sous une forme anormale.
3) des facteurs contra-insuliniques existeraient dans le sang.

Cet aspect sera examiné en détails au chapitre VI.

D'autre part, ainsi que nous l'avons vu plus haut, cet hyperinsulinisme peut être mis en évidence très tôt dans la vi du sujet. FARQUHAR et BAIRD,(EDIMBOURG)(7) se sont attachés à mettre en évidence l'hyperinsulinisme foetal en dosant l'activ insulinique du sang pancréatique efférent obtenu par cathétéri me ; les taux obtenus sont 10 fois supérieurs à ceux rencontré chez les nouveau-nés de mère non diabétique. D'après ces aute cet hyperinsulinisme foetal dépend certainement de l'hyperglyc mie maternelle, mais probablement aussi d'autres facteurs enco méconnus.

Pour CAMERINI-DAVALOS (35, 36), cet hyperinsulinisme est aussi extrêmement précoce en ce qui concerne les différents stades du prédiabète : il existe dès avant toutes perturbation

de la glycorégulation, même par le test cortisone-glucose, et se trouve être contemporain de l'angiopathie.

13) Acide sialique :

Le taux sérique d'acide sialique à jeun, déterminé par le méthodes d'AYALA et de SVENNERHOLM est au dessus de la normal chez les sujets prédiabétiques (5, 9) :

- sujets témoins : 63,7 mg$^{+}_{-}$ 1,31 (20 sujets)
- prédiabétiques : 69,8 mg$^{+}_{-}$ 2,54 (22 sujets)

Ici, nous voyons immédiatement que non seulement la différenc est significative, mais que ces deux fourchettes sont netteme séparées sans aucune zone commune. Ce test pourrait donc avoi une bonne valeur diagnostique.

14) Acide pyruvique :

Dans l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, le taux sanguin d'acide pyruvique est plus bas que la normale pendant les 30 premières minutes du test (5, 37).

15) Glucagon sérique :

l'étude du glucagon sérique montre aussi des valeurs moye nes supérieures à la normale (5, 39).

16) L'ACTH :

CAMERINI-DAVALOS (5) trouve chez les prédiabétiques un ta de sécrétion d'ACTH par 24 heures supérieur à la normale, ave une sécrétion nycthémérale inversée. PFEIFER trouve aussi un résultat semblable dans son étude sur les hormones diabétogèn (40).

17) le cortisol :

La sécrétion varie dans le même sens que celle de l'ACTH (6) : rythme nycthéméral de sécrétion inversé

18) l'hormone somatotrope :

Le taux de somathormone plasmatique (STH) serait augmenté ce que montre le dosage radio-immunologique au cours de l'épr ve d'hyperglycémie provoquée orale (6). CAMERINI-DAVALOS (5) trouve aussi chez les prédiabétiques, après administration de glucose per os, des taux sériques moyens d'hormone somato- trope plus élevés que la normale à 15, 30, 45 et 60 minutes, la différence étant significative.

SOELDNER et COLL. (41) ont également décrit des taux anormaux d'hormone somatotrope chez des prédiabétiques présumés après

administration de glucose par voie intra-veineuse ou de tolbutamide. Cette hypersécrétion de somathormone chez la mère (ou déjà chez l'enfant) pourrait peut être expliquer la macrosomie foetale à la naissance, ainsi que nous l'avons vu plus haut (III-2-B).

19) Les séro-mucoïdes :

AZERAD et COLL. (1) ont étudié les troubles des mucopolysaccharides et des lipoprotéines, et souligné la précocité de ces troubles auxquels paraissent liées les redoutables manifestations "dégénératives" : les lésions osseuses (9), à type d'altération de la trame protéïque et de la substance fondamentale, seraient dues à l'existence de troubles biologiques caractérisés par une augmentation des séro-mucoïdes sanguins et de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides, témoignant d'une certaine dépolymérisation.

B) Les examens des urines :

En dehors des dosages hormonaux, les examens des urines n'ont pas un grand intérêt dans les états prédiabétiques (sauf chez la femme enceinte et les autres cas de glycosurie intermittente) car les anomalies pouvant être constatées sont trop tardives.

Il s'agit principalement de mettre en évidence une glycosurie post-prandiale, les tests étant facilités par l'existence de réactifs rapides.

Le test décrit par JOPLIN au Colloquium du diabète en 1959 à Londres (7) est facile à mettre en oeuvre : le sujet, soumis à un régime normal, reçoit le jour de l'épreuve 20 mg de prednisone à 12 h., 16 h., et 20 h., les urines étant recueillies de 12 h. à 20 h. et de 20 h. à 8 h. le lendemain ; on parlera de positivité du test devant la présence de glucose dans les échantillons d'urine.

CREMER, PEQUIGNOT, DEUIL et ETIENNE rapportent une statistique portant sur 32 sujets présentant soit un antécédent de diabète familial, soit un signe suspectant un état prédiabétique.

Un contrôle par une épreuve d'hyperglycémie provoquée standard est fait dans 26 de ces cas, où il s'est révélé concorda

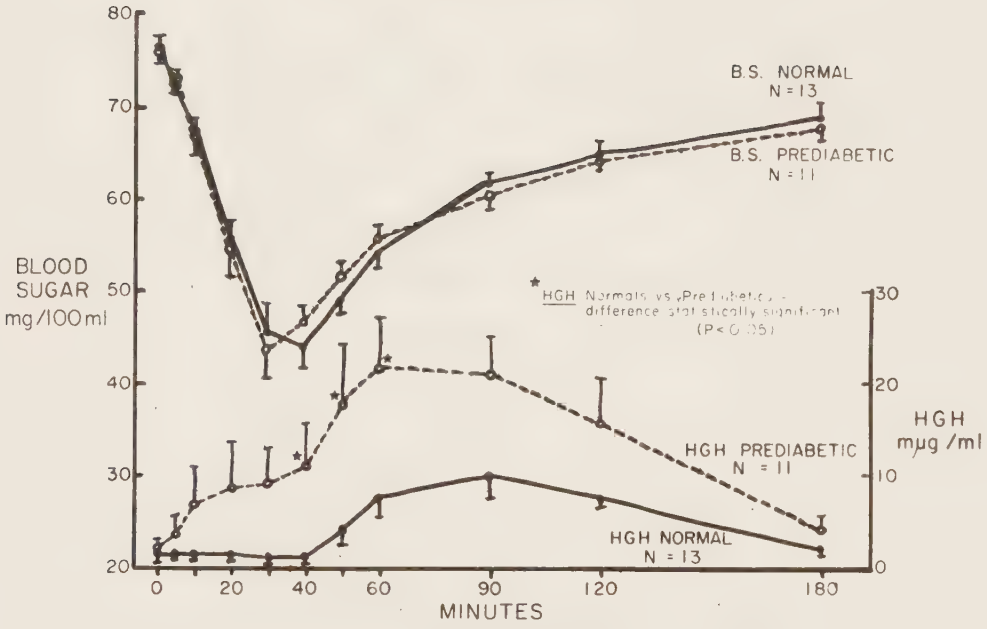


FIGURE 2 Mean (and SEM) levels of serum human growth hormone and blood sugar in prediabetic and normal males during intravenous tolbutamide tolerance tests.

Dans les cas où cette épreuve s'est montrée discordante avec le test de JOPLIN, une glycémie faite à 21 h. montre des taux franchement pathologiques.

DEROT et COLL. (7) ont effectué ce test chez 9 acromégales en évolution et il s'est révélé positif chez 7 d'entre eux.

Les inconvénients de cette méthode sont minimes, et c'est sur ces avantages que tous ces auteurs insistent :

- fidélité par rapport aux méthodes de dépistage plus complexes
- intérêt lors des traitements par les corticoïdes pour tester la tolérance hydrocarbonée à ces substances.
- simplicité enfin pour le malade d'une part et pour le personnel médical d'autre part.

Mais il faut aussi en connaître parfaitement les limites. DOUSSET et KALLAL remarquent justement que c'est une méthode simple certes, mais entachée d'une erreur de base car elle n'apprécie la valeur glycémique qu'à travers l'excrétion urinaire du glucose ; elle ne distingue nullement le prédiabète d'une glycosurie rénale car elle n'est témoin que d'un seul phénomène : le franchissement du seuil rénal. En conséquence, si le seuil rénal est anormalement abaissé, le test e faussement positif, et si le seuil est anormalement élevé le test est anormalement négatif. Ils concluent donc que ce test mérite au plus d'être réservé à un dépistage assez éléme taire du prédiabète.

C) Le dépistage de masse (collectivités) :

Puisque le prédiabète est la phase médicalement la plus utile d'une maladie sociale très répandue, son dépistage systématique doit être particulièrement profitable. Malheureusement les tests manquent, qui réunissent les qualités de sensi bilité et de simplicité nécessaires pour le dépistage de mass (6).

a) Epreuves ne nécessitant pas de prise de sang :

Elles consistent à rechercher la glycosurie post-prandi soit après un repas ordinaire, soit après un repas comportant une quantité importante et connue d'hydrates de carbone.

b) Epreuves comportant un nombre réduit de prises de sang

Elles paraissent être plus précises. Il s'agit de la glycémie 1 h. et 1 h. 30, et de la glycosurie 1 h. et 1 h. 30 après un repas comportant 100 g de glucides. Cette méthode peut être sensibilisée par la technique de JOPLIN que nous venons de voir plus haut.

D) Autres examens pouvant se révéler d'une certaine utilité :

1) Pouls digital :

Chez les sujets jeunes, le pouls artériel digital est dicrotique. Un pouls anormal a été mis en évidence par LAX et FEINBERG (9) chez 30% des 40 sujets présentant une histoir de diabète familial. Une étude par vasculographie électrique (pléthysmographie digitale) montre un pouls anormal chez 14 des 28 prédiabétiques testés. Les pulsations sont anormales chez 8 des 36 sujets normaux pris comme témoins.

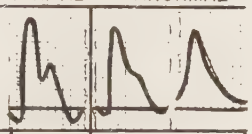
CAMERINI-DAVALOStrouve aussi des résultats comparables (5) dans l'étude d'une série de prédiabétiques présumés âgés de moins de 40 ans : 66% des sujets présentaient des ondes anormales, avec disparition de l'aspect dicrote.

2) Anomalies rétiniennes :

KUZUYA et COLL. (42) ont, par injection intra-veineuse de fluorescéine, mis en évidence des microanévrysmes au nivea des vaisseaux de la rétine, et ce, dès le stade prédiabétique

Ce fait est confirmé par BLANCK (19) qui apporte des précisions intéressantes : cette rétinopathie est rencontrée dans les diabètes latents évolués ; il faut en principe que l maladie évolue depuis au moins 10 ans pour qu'apparaissent les premiers signes ophtalmoscopiques. En fait, ceci n'est qu schéma, car les lésions rétiniennes apparaissent plus ou moin tard, avec une fréquence variable ; bien plus : on peut renco trer des rétinopathies diabétiques, sans diabète évident, dan des familles de diabétiques. Donc, si classiquement il n'y a pas de rétinopathie dans les états prédiabétiques, en réalité l'angiopathie rétinienne débutante est rencontrée dans quelqu rares cas. Nous étudierons cette angiopathie dans le chapitre suivant qui lui sera spécialement consacré, en même temps que les anomalies vasculaires conjonctivales, beaucoup plus intéressantes dans les stades précoces de la maladie.

ENREGISTREMENT DU POULS ARTERIEL
AU NIVEAU DU DOIGT

	NORMAL	ANORMAL
TYPE D'ONDE ⇨		
SUJETS NORMAUX (43)	63%	37%
PRÉDIABÉTIQUES PRÉSUMÉS (32)	35%	65%
DIABÈTE "CHIMIQUE" (34 malades)	56%	44%

•VASCULOGRAPHE

FIG. 6. Enregistrement du pouls artériel au niveau du doigt chez le sujet normal et dans le prédiabète présumé.

3) Anomalies à l'électrorétinogramme :

Cet enregistrement de l'activité électrique de la rétin peut être très utile en cas de cataracte. Il montre (43) des potentiels oscillatoires diminués ou absents, qui peuvent êtr présents déjà dans les états prédiabétiques.

4) Anomalies à l'électromyogramme :

Cet examen, trop souvent négligé peut aider efficacemen au diagnostic dans les cas douteux (24, 26, 44). Il peut mont une atteinte neurogène périphérique de type extra-spinal.

5) Potentiel de nerf avec épreuve d'ischémie provoquée :

C'est, là aussi, un examen fort utile dans les cas dout On peut noter une résistance du potentiel de nerf à cette isc mie (24, 45), chez le prédiabétique comme chez le diabétique avéré.

6) Etude de la vitesse de conduction nerveuse :

Elle peut être légèrement diminuée (24), mais,en fait cet examen ne semble pas avoir un très grand intérêt dans le diagnostic précoce du prédiabète.

Nous venons donc de passer en revue un certain nombre d'exame complémentaires, principalement sanguins, dont l'importance diagnostiqu varie beaucoup d'un test à l'autre, et même parfois d'un auteur à l'aut

Si un certain nombre de ces épreuves relèvent encore du domai de la recherche, un plus grand nombre a déjà atteint la pratique couran ou plus exactement la possibilité d'utilisation en pratique courante : le tout est d'y penser et de montrer un degré suffisant de persévérance Trop souvent encore, une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, demandée à la suite d'un quelconque signe de suspicion, et qui se révèle normale, suffit à rassurer le médecin ; pour certains, il suf même d'une simple glycémie à jeun normale, ou même basse pour rassurer tout à fait et arrêter là les investigations. Or, il doit être maintena évident, devant la gravité de l'enjeu à long terme, et l'efficacité d'u surveillance et d'une prophylaxie correcte, que , devant une anamnèse évocatrice ou des signes cliniques et même biologiques suspects, il est indispensable d'aller au fond des choses, de pousser les recherches jusqu'aux limites possibles pour essayer d'éliminer, autant que possibl ce diagnostic de "tare", ou de réunir le maximum d'éléments pour affirm

l'existence, le cas échéant, d'un état prédiabétique, et préciser son stade par un bilan le plus complet possible.

Il peut donc paraître étrange que, dans ce chapitre consacré examens complémentaires, nous n'ayons presque pas parlé de la mise en évidence d'une anomalie spécifique aux états diabétiques et d'une importance capitale pour le diagnostic et la surveillance du sujet, car d'apparition très précoce : l'angiopathie.

Ce sera l'objet d'un chapitre suivant.

V - LA MICROANGIOPATHIE

L'atteinte dite dégénérative du système vasculaire, mise en évidence dès les phases les plus précoces de la maladie diabétique, pose encore des problèmes non résolus : s'agit-il vraiment de "complication de la maladie ou simplement de l'un de ses reflets ? Ne serait-ce qu'u reflet parmi d'autres, ou serait-on là en présence de la lésion organique première du diabète ? Lievre et Coll. (26) penchent plutôt vers cette dernière hypothèse : le trouble de la glycorégulation étant tardif par rapport à l'installation d'une surcharge artériolo-capillaire diffuse, cette dernière peut être considérée comme l'élémen fondamental de la maladie. Cette microangiopathie diabétique, chimiquement différente de l'athérome banal, est tenue pour responsable de la plupart des lésions "dégénératives" nerveuses, oculaires, rénale etc... du diabète. Même dans la neuropathie diabétique, où son rôle fut longtemps contesté, sa place primordiale dans la pathogénie fut mise en évidence par GARCIN et LAPRESLE (1966-1968) grâce aux études en microscopie électronique. Cette microangiopathie est déjà présente chez les prédiabétiques (selon la définition de Camerini-Davalos), et pose un problème pronostique essentiel quel que soit le stade diabétic devant lequel on se trouve. Elle doit cependant être distinguée de l'artériopathie, qui est la tendance précoce des diabétiques à l'athérosclérose (macro-angiopathie de M. PLANCHU).

Mme BONNET-BOUTIER (46), dans son étude sur la biomicroscopie des petits vaisseaux de la conjonctive bulbaire dans le cadre du prédiabèt est formelle : un dysinsulinisme et une microangiopathie peuvent exister, alors que les troubles du métabolisme des hydrates de carbone sont encore à peine décelables, voire inexistants ; il n'y a donc plus lieu de considérer ces symptômes comme des suites ou des complications de la maladie, mais bien au contraire comme des manifestations très précoces.

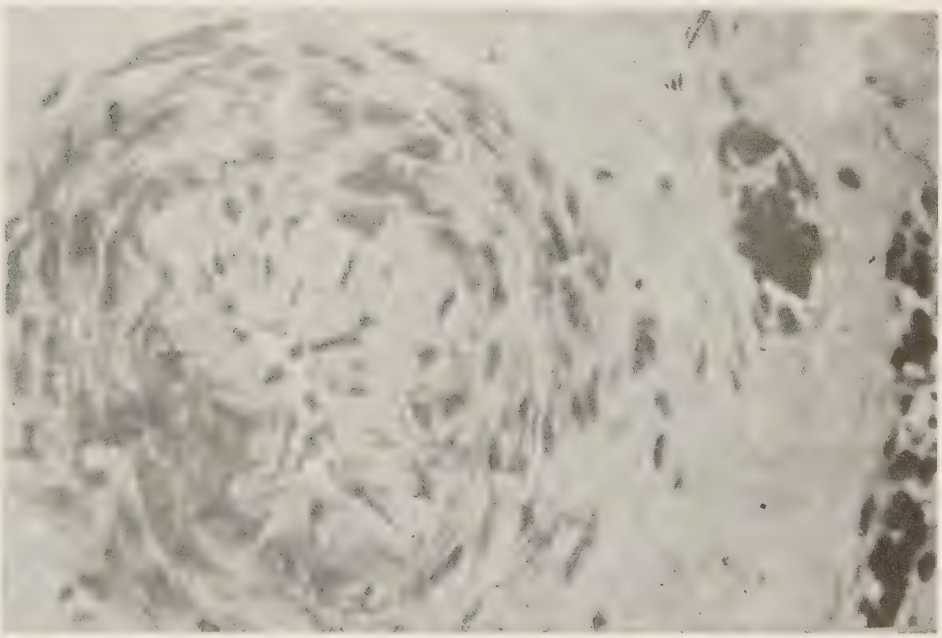
D'autres auteurs encore insistent beaucoup sur la précocité de ces lésions vasculaires. LANDAU et COLL. (47), de même que l'école de CAMERINI-DAVALOS, ont mis en évidence ces lésions chez des sujets à simple hérédité diabétique.

Fig. 3
Détail de la membrane basale
ssie d'un capillaire diabétique.
Présence d'une substance
granulaire d'aspect "hyalin".

Fig. 4
Membrane basale épaissie
présentant des fibrilles de
collagène qui sont dissociées
par la substance "hyaline".

Fig. 5
Anomalies des cellules
endothéliales. Présence d'un
aplatissement du cytoplasme
avec quelques zones de
ballonisation et des signes de
dégénérescence des organites

ig. 6
Membrane basale épaissie d'un capillaire diabétique qui s'étend jusqu'à la membrane musculaire qui apparait beaucoup plus discrètement épaissie.



IG. 1. — Biopsie de pulpe digitale.

Arthropathie ulcéro-mutilante par diabète latent. Coupe d'une artériole glomique. Noter l'adventice, l'épaisseur de la paroi musculaire, la lumière centrale en fente, le tissu conjonctif d'enveloppe.
(Cliché M. BENOIT.)

FIG. 2. — Biopsie de la pulpe digitale dans un cas de diabète latent. Important manchon myo-épithélioïde de l'anastomose à paroi épaissie, lumière excentrée, rétrécie et sinueuse. Noter l'aspect vacuolaire des cellules épithélioïdes en « cellule végétale », la taille excessive et l'hyperchromatophilie de certains de leur noyau, la richesse en conjonctif de l'adventice.
(Cliché M. BENOIT.)

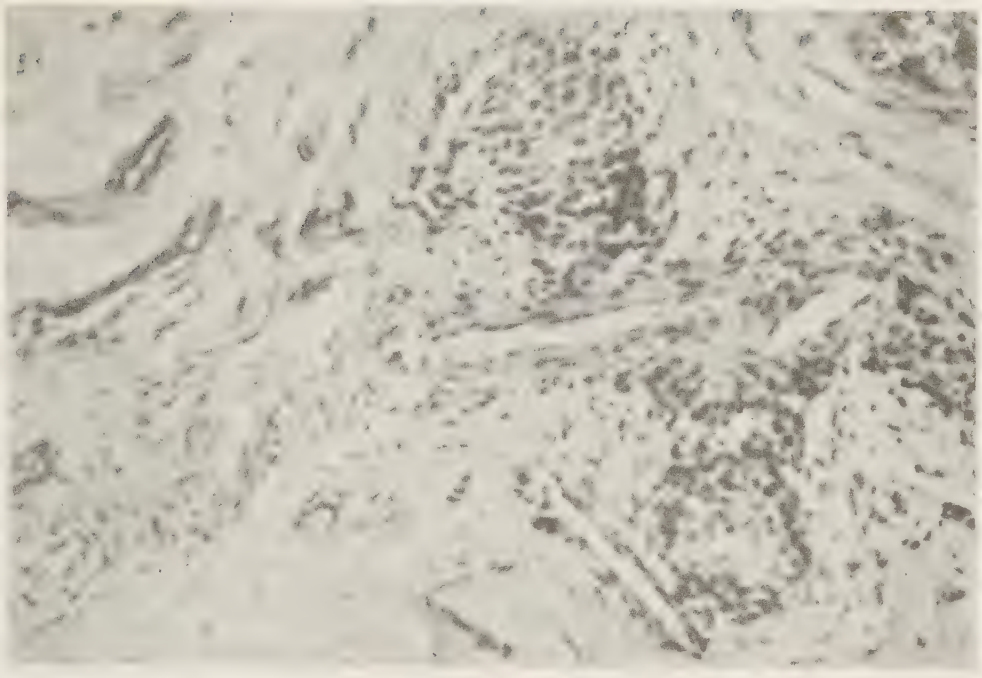


FIG. 3. — Biopsie de pulpe digitale.

Formation glomique, veinules efférentes facilement reconnues par la minceur de leur paroi et les dimensions de leur lumière. Artérioles glomiques aux parois épaisses, segment intermédiaire aux parois très développées et à lumière plus ou moins excentrée, tissu conjonctif d'enveloppe en transformation fibreuse.
(Cliché M. BENOIT.)

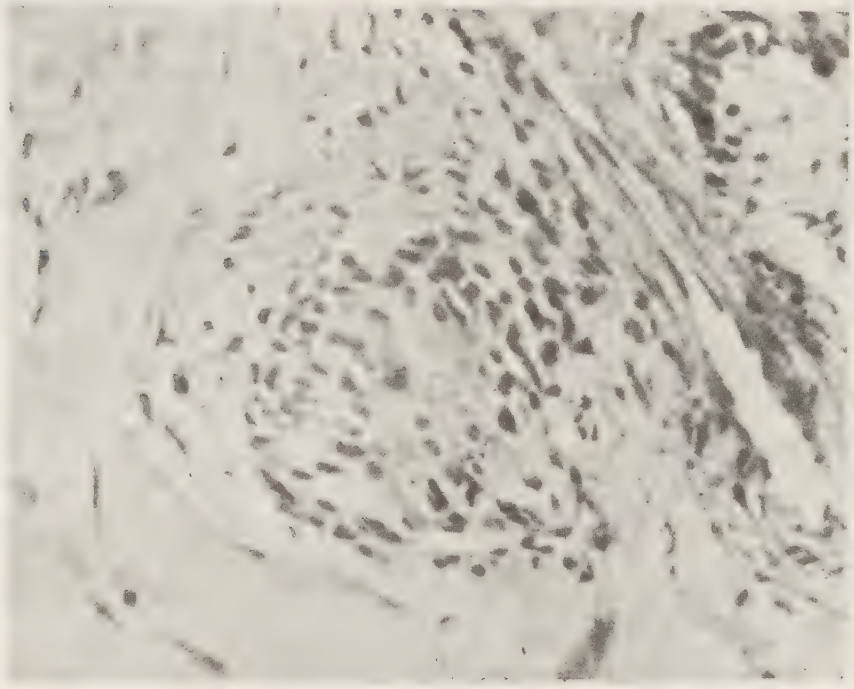


FIG. 4. — Même coupe, vue à plus fort grossissement, veinules de direction oblique et section d'un manchon myoépithélioïde avec cellules à noyau central plus ou moins coloré et à protoplasme clair, début de l'aspect dit en « gâteau de cire d'abeilles ».
(Cliché M. BENOIT.)

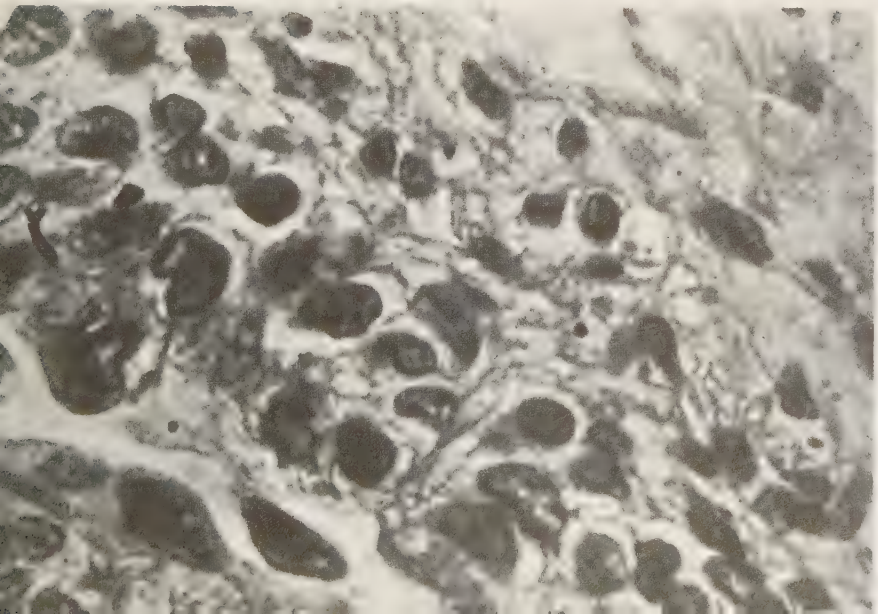


FIG. 5. — Biopsie de la pulpe digitale.

Gros grossissement du segment myoépithélioïde, noyaux volumineux, aspect cellulaire en « cellule végétale » ou en « gâteau de cire d'abeilles », de S. Curri. Diabète latent.
(Cliché M. BENOIT.)

Fig. 1
Artériole normale
(H.E.S. hématine - éosine - safran)

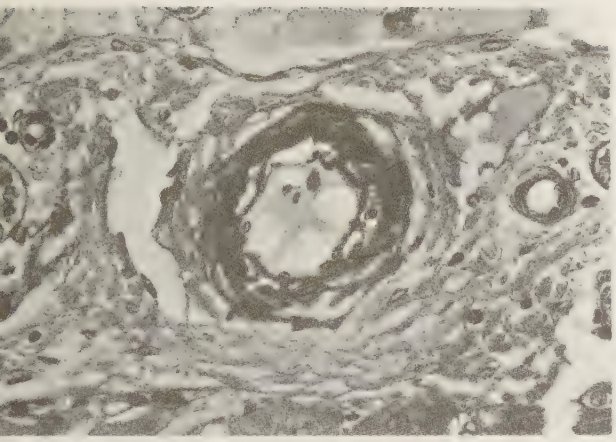


Fig. 2
Capillaire normal (H.E.S.)

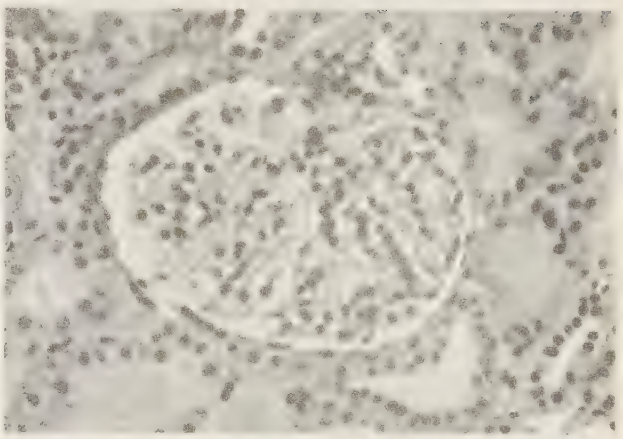


Fig. 3
Rein - Glomérule normal (H.E.S.)

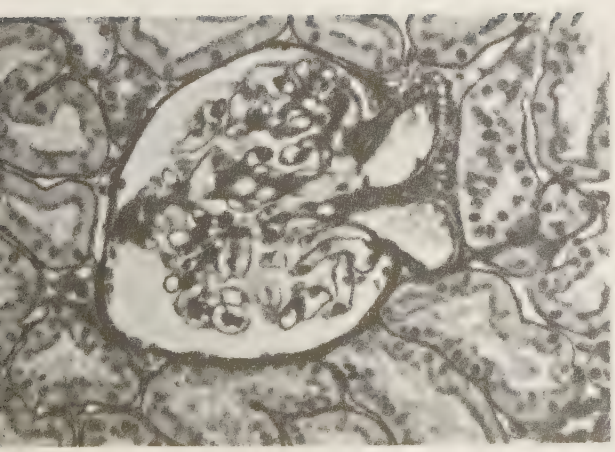


Fig. 4
Rein - Glomérule normal (P.A.S.)

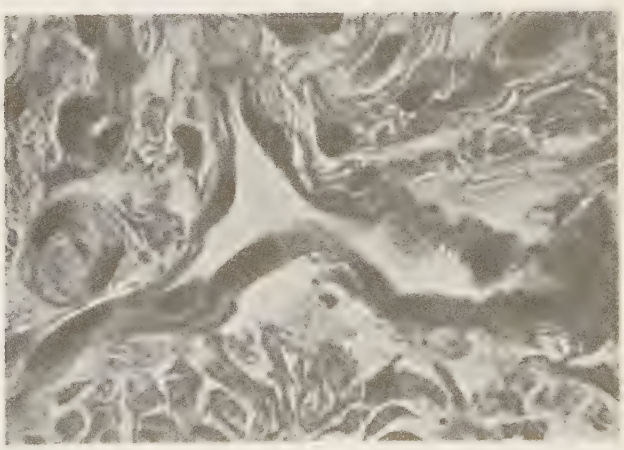
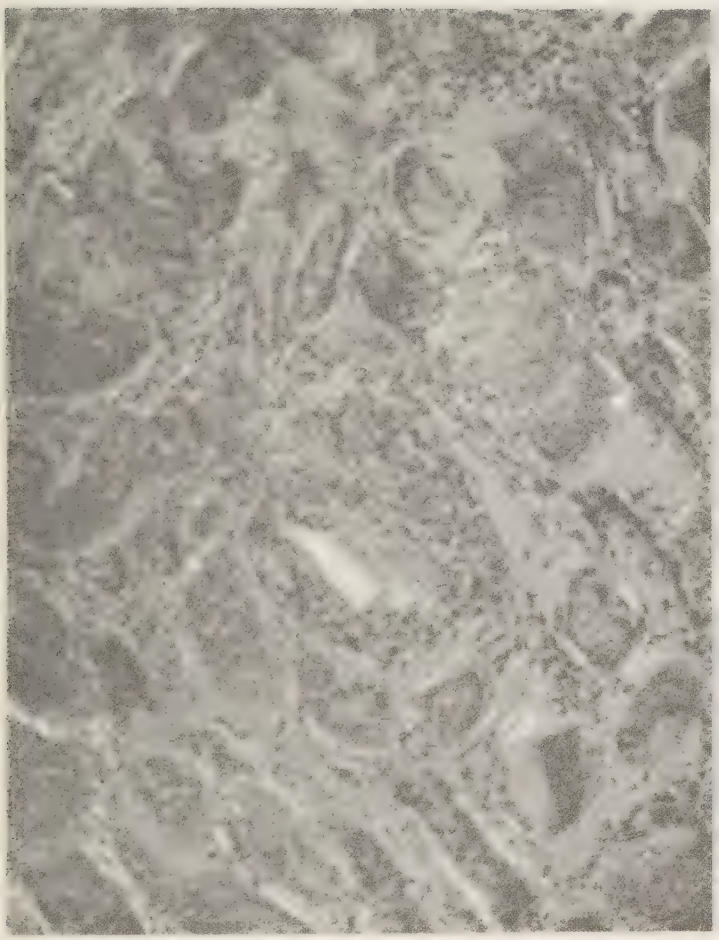
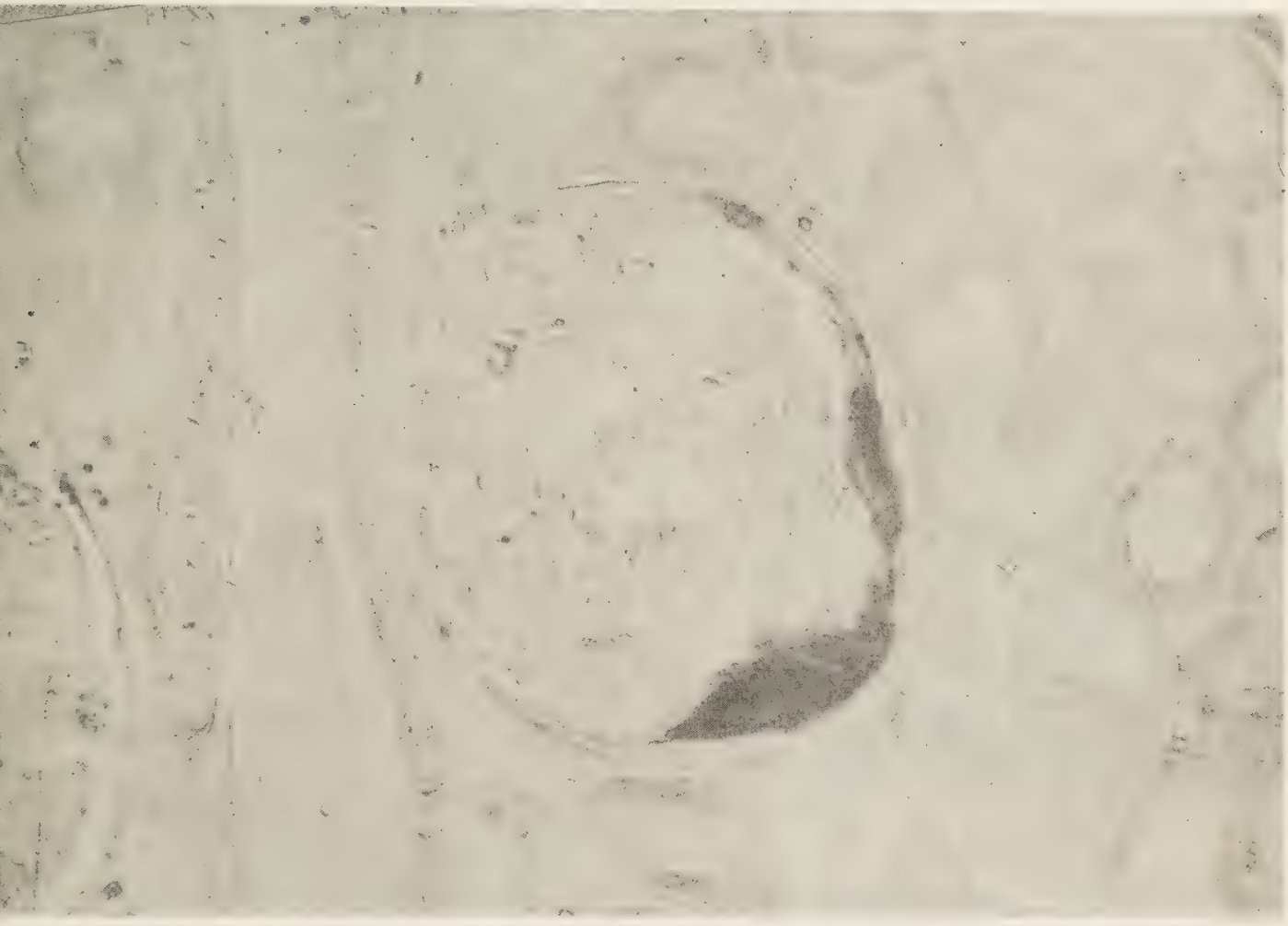


Fig. 5
Artériole - Lésion d'artériolite
diabétique débutante avec
épaississement de la basale (P.A.S.)



Néphroangiosclérose au cours d'un diabète sucré. Coloration de van Gieson. Une artère moyenne de la médullaire rénale présente au niveau de l'intima des plaques contenant des mucopoly-saccharides. Ces structures orientées sont mise en évidence en lumière polarisée. (Figure de gauche)



Glomérulosclérose diabétique avec modifications exsudatives dans l'espace capsulaire (demi-lune noire). Ces dépôts exsudatifs sont riches en lipides et en lipo-protéines ; parfois, ils contiennent aussi un ester de cholestérol.

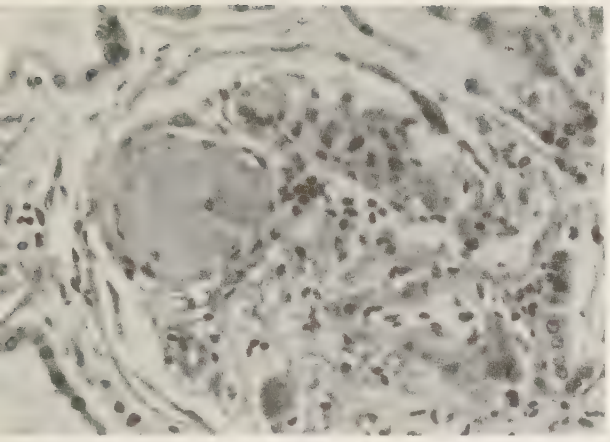
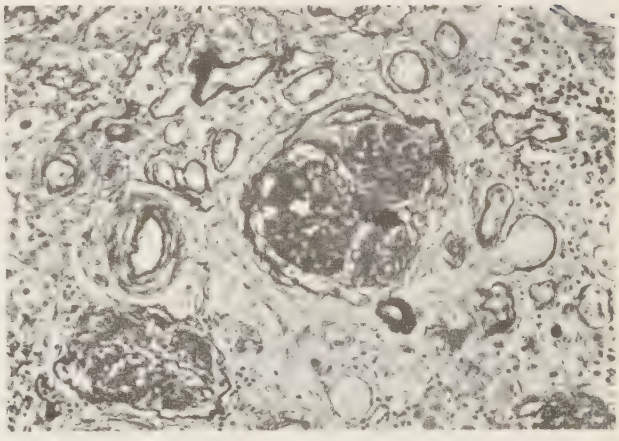


Fig. 10
Rein - Glomérulo - sclérose nodulaire
(H.E.S. - fort grossissement)

Fig. 11
Glomérulo - sclérose (P.A.S.)



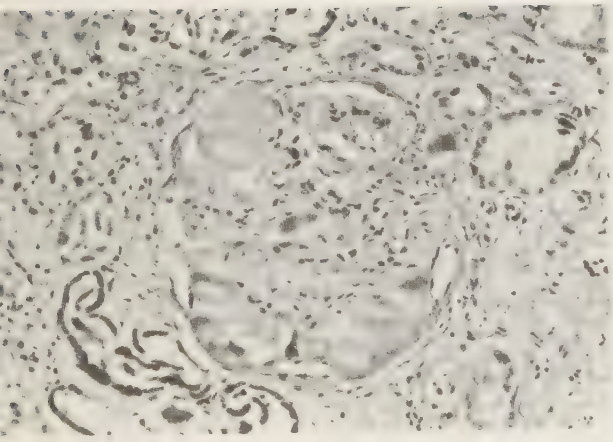


Fig. 13
Glomérulo sclérose nodulaire
(coloration trichromique de Masson)

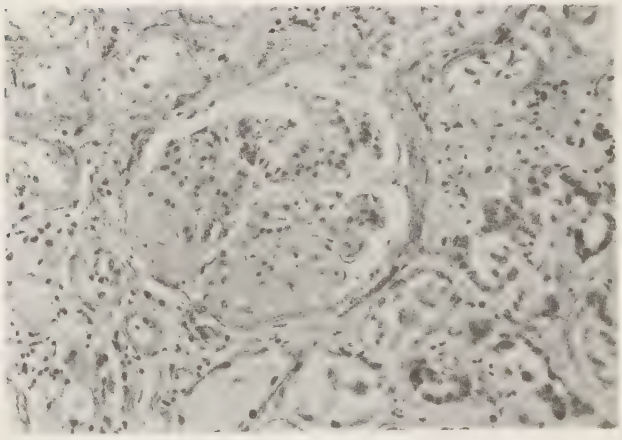


Fig. 14
Rein - Glomérulo sclérose débutante
(coloration trichromique de Masson)

En ce qui concerne la spécificité de ces lésions, WOLFSOHN et COLL (48) nous fournissent des statistiques édifiantes : il trouvent 7 % de microanévrysmes conjonctivaux sur un chiffre de 2000 sujets non diabétiques, et parmi ceux-ci, ils font la preuve d'un prédiabète dans près de 60 % des cas. En tenant compte du fait que les microanévrysmes sont déjà des lésions tardives dans l'évolution de la microangiopathie, et que, malgré les investigations les plus modernes il n'est pas toujours possible de faire la preuve d'un état prédiabétique très précoce, il apparaît clairement que le pool des prédiabétiques est très supérieur à celui des diabétiques avérés, et forme même un pourcentage très appréciable de la population générale.

Nous allons donc étudier maintenant les différents aspects et stades de cette microangiopathie dans les diverses localisations possibles.

1) Matériel et localisation anatomique des lésions :

1) Gencives :

Dans son étude sur les prédiabétiques présumés, Camerini-Davalos (5) a montré l'existence de modifications structurales à l'examen microscopique optique et électronique de fragments tissulaires prélevés au niveau des gencives : léger épaississement des parois vasculaires (par du matériel PAS positif (en microscopie optique).

2) Lobule de l'oreille :

La même modification vasculaire est démontrée par le même auteur en microscopie optique (9 et 5). L'étude vasculaire par microscopie optique sur des vaisseaux colorés par le P.A.S. montre que 9 prédiabétiques présumés sur 10 présentent un épaississement des parois (49). Cet épaississement vasculaire a déjà été décrit chez des malades présentant un diabète franc. L'épaississement vasculaire peut traduire un épaississement de la membrane basale ou un épaississement du manchon périvasculaire à collagène, mais la microscopie optique ne permet pas distinguer lequel de ces deux facteurs est en cause.

La microscopie électronique (9 et 5) apporte ici quelques précisions : les capillaires du derme ont une lumière plus étroite. Les veinules montrent une dissociation de leurs cellules endothéliales avec augmentation de l'espace virtuel entre la basale et l'endothélium. Ces deux types de modifications restent dans les limites physiologiques

mais leur constance chez les sujets prédiabétiques suggère une labilit vasculaire plus grande que dans le groupe témoin. C'est cependant au niveau du tissu élastique des vaisseaux et du derme que l'étude du lobule de l'oreille a montré les modifications les plus significatives (50). Le tissu élastique du sujet normal est peu dense en microscopie électronique et les structures sont peu visibles. Par contre, le tissu élastique du prédiabétique est beaucoup plus dense et présente une structure fibrillaire diffuse surtout visible au niveau des bords.

3) Le rein :

CAMERINI-DAVALOS (9) rapporte une étude de tissu prélevé par biopsie chirurgicale chez quatre diabétiques qui révèle un épaississement irrégulier de la membrane basale des capillaires glomérulaires avec le dépôt de substance amorphe P.A.S. positif, une margination de la capsule de BOWMAN et enfin un certain degré d'épaississement des vaisseaux afférents et éfférents de la membrane basale des tubes contournés.

Au microscope électronique, la membrane basale glomérulaire des sujets normaux a une épaisseur d'environ 2700 à 3000 angströms. Chez les prédiabétiques, elle est irrégulièrement épaissie et peut atteindr le double de la normale particulièrement dans les régions intercapillaires ou mésangiales. Beaucoup de capillaires sont cependant norma

CAULFIELD (50), dans son étude en microscopie électronique du tissu rénal de 5 prédiabétiques présumés trouve aussi des résultats analogues : épaississement des anses glomérulaires et de la région mésangiale, épaississement de la capsule de Bowman et de la membrane basale des tubules. Ces anomalies seraient significatives, mais il y a des variations d'un sujet à l'autre. Cependant ici, les données évoluent très vite, et il existe maintenant des techniques très raffinées, permettant de mesurer l'épaisseur de la membrane basale pér phérique, qui ont mis un doute sur l'épaississement de la membrane basale glomérulaire, mais dans des cas de diabète franc récent (51,52)

Au cours de ces dernières années, on a soulevé la notion d'épaississement de la membrane basale comme étant un phénomène tardif (51,5 suggérant que la période de "fonctionnement anormal" précède vraissem-

blablement le stade d'"architecture anormale".

4) Les lésions osseuses :

Il s'agit d'une altération de la trame protéique et de la substance fondamentale de l'os décrite par AZERAD (9) qui pense que cette lésion osseuse peut être considérée comme une atteinte dégénérative au même titre que la rétinopathie ou la néphropathie, comme nous l'avons vu plus haut.

5) Biopsies cutanées au niveau de la crête iliaque :

La richesse en capillaire en cet endroit permet une bonne étude de ceux-ci. Mme Bonnet-Boutier (46) rapporte la constatation simultané d'un épaississement de la paroi des capillaires et d'une coloration P.A.S. positive à ce niveau.

6) Capillaires du lit de l'ongle :

L'examen microscopique et à la lampe à fente des capillaires du lit de l'ongle a été proposé par J.D. Romani. Il n'a cependant pas une grande valeur pratique.

7) L'avant-bras :

CAMERINI-DAVALOS (5) a retrouvé les modifications du tissu élastique des vaisseaux et du derme sur des fragments tissulaires prélevés par biopsie au niveau de l'avant-bras.

8) La peau du dos :

Le même auteur a aussi retrouvé les mêmes anomalies au niveau de peau du dos.

9) Biopsies gastriques :

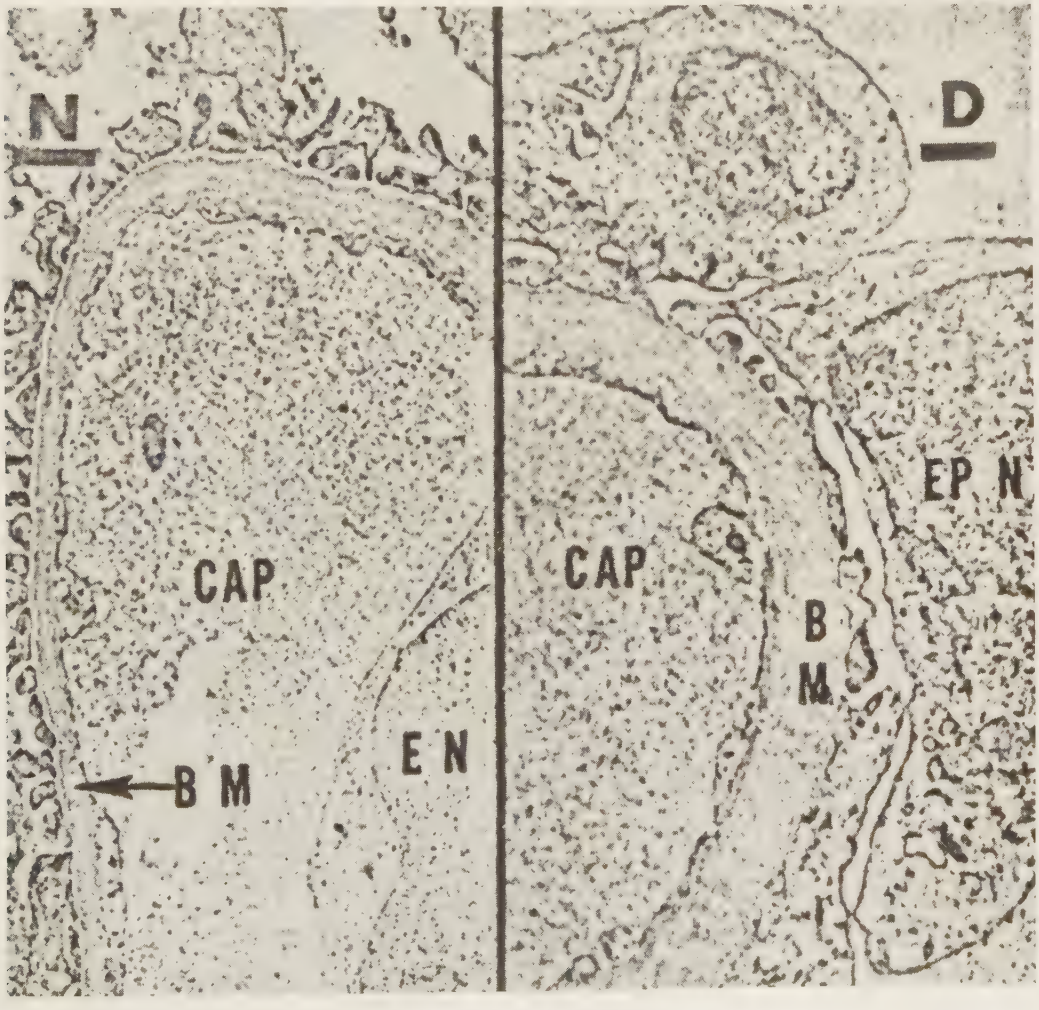
ANGERVALL (54,55) a retrouvé les mêmes lésions des petits vaisseaux, à caractère P.A.S., positif, dans les fragments de muqueuse gastrique prélevés par biopsie.

10) Les capillaires des procès ciliaires :

YAMASHITA et BECKER (56), dans une très intéressante étude, ont montré l'existence de ces lésions même au niveau des capillaires des procès ciliaires. Peut être est-ce là l'explication des "complications oculaires (surtout glaucome et cataracte) que nous avons vues plus haut ?

Fig. 2: Prises de vue au microscope électronique des coupes d'un capillaire glomérulaire d'un non diabétique (à gauche) et d'un diabétique (à droite). Le grossissement est le même dans les deux cas. On voit sur la moitié droite de l'image les premières modifications d'une glomérulosclérose diabétique sous forme d'un épaississement uniforme de la membrane basale.

Abréviations: BM = membrane basale, CAP = lumière du capillaire, EN = noyau d'une cellule endothéliale, EPN = noyau d'une cellule épithéliale.
(d'après J. M. B. Bloodworth jr.)



11) Les capillaires des plexus choroïdes :

SAMARCO et Coll., ainsi que MORARD (57), ont aussi noté ces lésions au niveau des capillaires des plexus choroïdes.

12) Le muscle :

SIPERSTEIN et COLL., (58) ont pratiqué des ponction-biopsies musculaires, et en ont étudié les capillaires par microscopie électronique. Cette étude a montré des faits très intéressants : la membrane basale était élargie de façon significative ($P. < 0,002$) dans 30 % des cas de prédiabète présumé. L'hypertrophie de la membrane basale a été retrouvée dans 97 % des cas de diabète franc. Par contre l'hyperglycémie d'étiologie non diabétique ne s'accompagnait pas d'hypertrophie de la membrane basale. L'étude de ZACKS (59) montre aussi des résultats comparables.

Cette énumération des différentes localisations de l'angiopathie et des aspects histologiques observés à ces endroits avait principalement pour but de bien mettre en évidence deux aspects essentiels des états diabétiques.

a) L'atteinte vasculaire est diffuse, intéressant pratiquement tout l'organisme. La découverte de lésions de type diabétique dans une localisation particulière permet donc de conclure à l'atteinte générale avec une très grande probabilité. Il n'est pas nécessaire de multiplier les biopsies, un simple examen biomicroscopique des vaisseaux de la conjonctive bulbaire, fac à mettre en oeuvre et non traumatisant, peut suffire le plus souvent, ainsi que nous le verrons un peu plus loin.

b) Il existe une grande unité dans l'aspect histologique à traver les différentes localisations de cette angiopathie.

Ceci donc illustre bien l'aspect panvasculopathie du diabète, très certainement sa profonde unité physiopathologique, et vraissembla blement aussi étiopathogénique.

2) diagnostic positif des aspects pathologiques :

1) Anatomie :

Pour J.D. ROMANI (17) il s'agit principalement d'une atteinte des segments vasculaires distaux et terminaux (artérioles, veinules et

Fig. 1
Capillaire normal dans un muscle deltoïde.

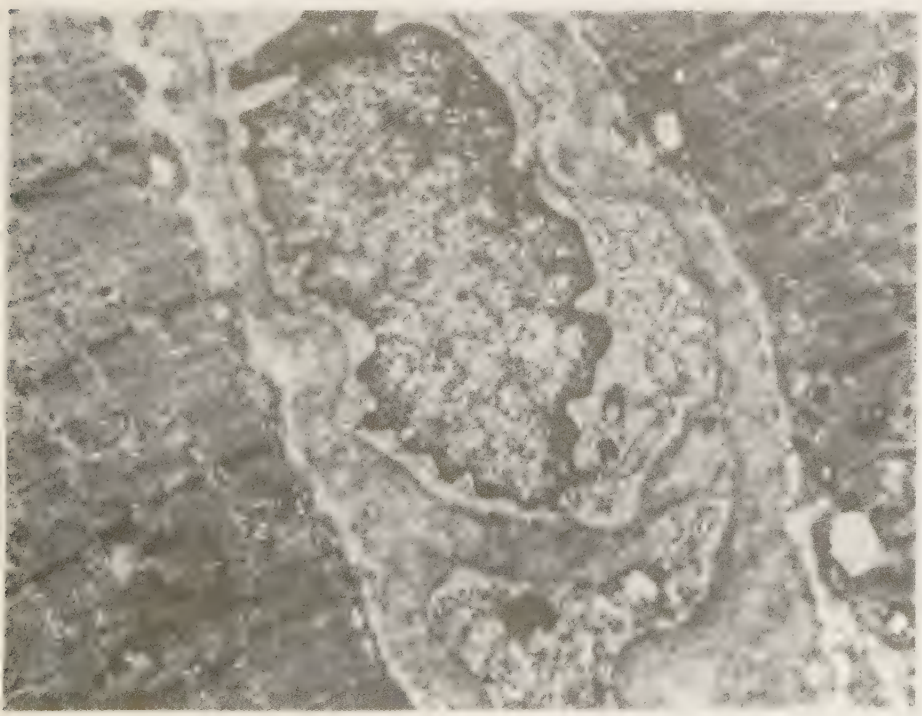


Fig. 2
Capillaire diabétique dans un muscle. La membrane basale apparait épaissie. Péricyte englobé dans la membrane basale.

capillaires) par processus dégénératif qui prend naissance au niveau de la membrane basale et de l'adventice fibreuse des micro-vaisseaux (diamètre inférieur à 30 microns).

Mais alors, comment expliquer les lésions observées au niveau du gros tronc artériel ? GOLDENBERG et Coll. (60)ont certainement apporté la réponse : ils ont observé ces mêmes lésions de microangiopathie aussi bien au niveau des vasa-vasorum des gros troncs artériels que des vasa-nervorum des troncs nerveux, ce qui, en passant, pourrait aussi expliquer au moins une partie des lésions nerveuses observées dans la maladie diabétique. Peut-être pourrait-on expliquer aussi la tendance précoce des diabétiques à l'athérosclérose (macro-angiopathie de PLAUCHU).

2) Les anomalies au niveau de la conjonctive bulbaire et de la rétine.

L'examen au biomicroscope de la conjonctive bulbaire devrait être fait de façon systématique aussi bien en cours des investigations pour le diagnostic d'état diabétique que lors de l'établissement d'un bilan chez un diabétique connu (le diabète étant compris ici dans le sens le plus large du terme). C'est un examen d'importance capitale ca possédant un certain nombre de propriétés extrêmement intéressantes :

- Indolore.
- D'accès facile,
- Ne nécessitant pas un matériel complexe et une infrastructure très lourde (un simple biomicroscope suffit).
- De mise en oeuvre et de lecture facile, avec possibilité de documents photographiques pour une comparaison plus précise de l'évolution de l'état vasculaire à deux examens successifs.
- Ayant surtout l'avantage de mettre très précocement en évidence les lésions microangiopathiques du diabète.

La conjonctive bulbaire peut donc être considérée comme une véritable fenêtre ouverte sur le système vasculaire périphérique de l'individu (artérioles, capillaires, veinules), ayant l'immense avantage de permettre l'observation in vivo de ces petits vaisseaux tout a long de l'évolution de la maladie diabétique sans aucun artéfact exogène (fixation, traumatisme, modifications chimiques variées).

Avant de commencer l'étude en détail de cette microangiopathie, est impératif de préciser avec HUDELO (17), que, lors de l'examen

biomiscroscopique, il ne faut pas retenir les constatations faites à moins de 1 mm du limbe : les malformations y sont abondantes, normal et donc sans valeur sémiologique.

CHAZAN et COLL. (61) ont trouvé des microlacs et des agrégats érythrocytaires intra-artériels significatifs au niveau de la micro-circulation de la conjonctive bulbaire. WOLFSOHN et COLL. (48) ont mis en évidence des microanévrysmes au niveau des vaisseaux de la rétine.

CAMERINI-DAVALOS (9) insiste sur l'importance de la constatation d'une augmentation du rapport artério-veineux chez les prédiabétiques présumés : rapport veine/artère de $4,22 \pm 0,5$, alors que chez les sujet normaux ce rapport est de $2,29 \pm 0,26$. Cette différence est hautement significative.

Pour bien montrer les étroites relations existant entre les états diabétiques précoces et l'obésité, J.D. ROMANI en 1969 a montré l'existence d'une microangiopathie typique au niveau de la conjonctive et de la peau dans près de 60 % des cas d'obésité.

BLANCK (19) insiste, de son côté, sur la précocité d'apparition de cette angiopathie chez les sujets obèses jeunes dont l'âge est inférieur à 20 ans.

Mme BONNET-BOUTIER (46) a publié une très intéressante étude de la microangiopathie au niveau de la conjonctive bulbaire, et fait justement remarquer que, s'il est facile de concevoir que la conjonctiv bulbaire se prête admirablement à l'étude de ces modifications, il ne faut pas oublier que, les vaisseaux étant plus gros, et le grossisseme plus faible, les anomalies observées seront moins précoces, mais plus valables que celles fournies par les biopsies.

La technique est très simple : le plus fort grossissement de la lampe à fente, en lumière blanche, l'un des oculaires étant muni d'un micromètre. Les vaisseaux conjonctivaux superficiels apparaissent comme des cordons rouges, les artérioles sont plus minces, plus rigides et moins ramifiées ; les veinules contiennent un fluide clair, parsemé de petits conglomérats de globules qui se déplacent en un courant continu et uniforme. Dans les artérioles la circulation se fait par saccades, les conglomérats de globules rouges progressant rythmiquement avec le pouls artériel. Normalement le calibre des artérioles est régulier, ainsi que celui des veinules et le diamètre de la veine est environ le double de celui de l'artère satellite.

D'après Labram, les altérations visibles sont de 3 sortes :

- vasculaires : modifications du calibre des veines.
- extra-vasculaires : possibilité d'oedème et de suffusions hémorragiques.
- intra-vasculaires : ralentissement de la circulation des hématies.

En fait, ce dernier élément est difficile à apprécier, du fait de la congestion des vaisseaux conjonctivaux qui s'observe spontanémen lors d'un examen prolongé au biomicroscope. Les modifications extra-vasculaires sont assez fréquemment rencontrées mais ont paru peu caractéristiques et sujettes à de nombreuses causes d'erreur.

Les modifications vasculaires sont en fait, les plus intéressante

a) Modifications du calibre des veines :

Elles deviennent dilatées et sinueuses avec rapport veine/artère doublé, comme nous l'avons déjà vu plus haut.

b) Veines de calibre irrégulier :

Avec dilatations fusiformes à ne pas confondre avec les micro-anévrysmes (les publications en langue anglaise appellent anévrysme sacculaire ce que nous appelons dilatation fusiforme).

c) Les microanévrysmes vrais :

D'aspect variable : grain, triangle, sac, massue, etc...
Ils sont situés en général sur le trajet d'une veine, soit directement sur la continuité du vaisseau, soit appendu à lui ; bien souvent même ils sont sans rapport apparent avec les vaisseaux du voisinage. Leur nombre est en outre très variable ; souvent unique, il faut alors le chercher très soigneusement. On les distingue facilement des petites hémorragies sous-conjonctivales car au fort grossissement il est parfois possible d'étudier leur remplissage, sensible au fonctionnemen intermittent du capillaire correspondant. En cas de doute, il suffit évidemment de refaire l'examen à quelques jours d'intervalle, car les microanévrysmes ne varient ni de forme ni de taille à plusieurs mois d'intervalle. Il faut cependant signaler que les affections cardio-vasculaires acquises ou congénitales, entravant la circulation veineus de retour, constituent également une cause d'erreur, conduisant à des dilatations veineuses et à des irrégularités de calibre. Enfin, des

microanévrysmes vrais ont aussi été constatés au niveau des conjonctiv de patients soumis à des traitements prolongés par les corticoïdes locaux ou généraux.

Les vaisseaux conjonctivaux ont surtout été étudiés au biomicroscope puisqu'il est évidemment difficile de faire accepter des prélévements pour examen histologique chez des sujets prédiabétiques. Mais une étude a été faite en 1963 au Japon chez des diabétiques devant être opérés de cataracte (46). La lésion histologique initiale porte sur les veinules ; on note des sinuosités et des proliférations endothliales localisées, portant souvent sur un côté seulement du capillaire et souvent, au niveau de la partie concave des boucles ; il se crée un espace entre la membrane et l'endothélium, dans lequel précipitent des protéïnes ; la paroi vasculaire fragilisée va faire hernie et un petit anévrysme apparaît, généralement sacculaire, et le sang y circul librement ; la membrane basale peut, soit se continuer, soit s'interrompre à ce niveau ; les étapes biochimiques aboutissant à ce phénomèn sont encore mal connues, mais il est certain que cette atteinte, à type de dégénérescence hyaline des parois et envahissement par des cellules granulo-graisseuses portant surtout sur les veines, s'associe à une augmentation de la perméabilité des capillaires ; une tendance apparaît également au ralentissement de la circulation.

En ce qui concerne l'atteinte rétinienne, MALLURET, GLEIZE et PLAUCHU (6) signalent l'existence de phénomènes de sludge au niveau de capillaires, les oedèmes péri-vasculaires étant plus tardifs.

Mais les signes les plus évocateurs d'état diabétique ont été décrits par BLANCK (19) : une dilatation segmentaire des veinules périmaculaires, et surtout les microanévrysmes ; c'est la lésion rétinienne la plus précoce de la microangiopathie diabétique qui peut parfois être rencontrées dès le stade prédiabétique. Les microanévrysm sont observés le plus souvent dans la région maculaire ; ce sont de petits points rouges allant de la limite de la visibilité à la taille apparente d'une tête d'épingle.

Ils peuvent apparaître en grappe, et l'on n'observe que rarement leurs connexions avec de fins vaisseaux rétiniens. Ils existent déjà avant d'être visibles à l'ophtalmoscope comme le prouvent les examens anatomo-pathologiques de rétine à plat et les procédés, récents, d'examen optalmoscopique et photographique sous fluorescéine.

ces produits dans le cytoplasme des mastocytes et la sécrétion d'histamine et d'héparine directement à partir des granulations de 5 -hydroxytryptamine. Ceci est confirmé par RILEY (69) la même année.

Cette sécrétion d'histamine par les mastocytes attire immédiatement l'attention sur la possibilité d'existence d'un certain rôle des mastocytes dans les phénomènes d'ordre immunologique. MOTA (70) pense même que le rôle des mastocytes dans les réactions d'ordre immunologique est certain, mais ne trouve pas d'explication à ce phénomène.

En ce qui concerne la sérotonine, son rôle, comme d'ailleurs celui de l'histamine, est important dans les processus inflammatoires, et elle peut augmenter la perméabilité vasculaire (71, 72).

On peut donc se demander si elles peuvent favoriser le dépôt de substance hyaline constaté dans l'angiopathie, à partir des substances circulantes par filtration endothéliales. Mais, étant donné la situation des mastocytes relativement à distance des vaisseaux, M. et A. DURAND (65) tiennent cette hypothèse pour peu probable.

ASBOE (73), lui, voit le problème dans une toute autre optique. Pour lui, les mastocytes ont un rôle de transmission des hormones stéroïdes aux tissus de soutien ; ils auraient la propriété de produir les mucopolysaccharides de la substance fondamentale conjonctive. Dans l'angiopathie donc, étant donné le caractère P.A.S. positif de la substance responsable de l'épaississement de la membrane basale, sa coexistence avec des mastocytes attire évidemment l'attention. Le travail de TURCHINI (74) est particulièrement favorable à une telle hypothèse.

Nous venons donc de passer en revue un certain nombre de travaux dont la conclusion, pour incertaine qu'elle soit, n'ouvre pas moins la porte à des considérations physiopathologiques et peut être même étiopathogéniques qui pourraient, à la longue se révéler très prometteuses : les mastocytes et leurs sécrétion pourraient fort bien être l témoins d'un processus immunologique. Le diabète serait-il à ranger parmi les autres maladies auto-immunes, un conflit insuline-anticorps anti-insuline étant responsable de la présence des mastocytes, et par là même des modifications vasculaires ? Nous verrons cette hypothèse

3) Les anastomoses artério-veineuses :

Un aspect histologique intéressant fut décrit à la Société Française de Neurologie (62). L'étude des anastomoses artério-veineuse a montré, au niveau des cellules myoépithélioïdes, un aspect caractéristique en "nid d'abeilles" tel qu'il est décrit par CURRI dans les microanévrysmes diabétiques.

La microscopie électronique ne retrouve pas l'épaississement de la membrane basale qui se révèle par ailleurs de structure continue. Il est noté une importance dilatation capillaire. Il existe des particularités des cellules endothéliales avec amincissement de la paroi cellulaire et un nombre anormalement élevé de vésicules de picnocytose et de lysosomes.

4) Epaississement de la paroi des capillaires :

Une étude intéressante de SAVE-SODERBERG et COLL. (63) doit être signalée. Ils établissent un rapport entre l'intensité de l'épaississement de la paroi capillaire et différents paramètres, à savoir : l'âge des sujets, la durée d'évolution de leur diabète, leur pression diastolique ; ils ne peuvent pas établir de corrélation, les lésions étant quasi-comparables chez les diabétiques et chez les prédiabétique

5) Les infiltrats périvasculaires :

Pieri et Coll. (64), outre l'épaississement de la membrane basale des capillaires, avec sa coloration positive au P.A.S, ont mis en évidence la nature des infiltrats périvasculaires par la coloration au bleu de toluidine ; il s'agit de mastocytes d'aspect polymorphe, selon le degré de dégranulation de leur cytoplasme.

De très nombreux auteurs se sont attachés à l'étude de ces mastocytes péricapillaires car ces cellules possèdent d'intéressantes fonctions de sécrétion qui pourraient expliquer certains aspects de la pathogénie du diabète.

M. DURANT et A. DURAND (65) insistent fortement sur l'importance à accorder à la présence de ces mastocytes.

BENDITT (66) a d'abord mis en évidence en 1955 une sécrétion de 5 -hydroxytryptamine, puis CHARLEY et COLL (67), en 1958, met en évidence une sécrétion d'héparine, d'histamine, d'acide hyaluronique et de serotonine à ce niveau, enfin THIERY (68), en 1963, met en évidence

1

7

prendre corps au chapitre suivant avec l'étude de l'insuline.

6) Comparaison muscle-peau :

FREDERICI et COLL. (75) ont montré la nature différente des lésions angiopathiques au niveau des muscles et de la peau : les capillaires cutanés révèlent une structure beaucoup plus complexe, en raison de la multiplication importance des cellules endothéliales, avec une extension de leur cytoplasme.

7) Comparaison conjonctive-peau :

O. GOT (76) a effectué une intéressante étude comparative de l'angiopathie dans ces deux localisations. Elle a montré que l'altération du champ vasculaire conjonctival est quasiment aussi fréquente que celle des capillaires cutanés : 67 % pour l'une et 70 % pour l'autre. Elle trouve en outre 57 % d'atteintes simultanées oeil et peau, et 83 % d'atteinte de l'un, de l'autre ou des deux à la fois. Ce dernier pourcentage monte cependant à 91 % dans la tranche d'âge allant de 20 à 30 ans et à 93 % de 50 à 60 ans.

8) Comparaison obèses-diabétiques :

Dans la même étude que précédemment, O. GOT a confronté les résultats obtenus chez les obèses à ceux trouvés chez les diabétiques. On y constate immédiatement une intensité moindre des manifestations angiopathiques. Ses résultats confirment la fréquence élevée d'une angiopathie de type diabétique chez les obèses exempts de tout diabète clinique. Cette fréquence est toutefois moins grande que chez les diabétiques. Mais c'est surtout en ce qui concerne l'intensité propre de l'angiopathie que des différences importantes sont notées entre les obèses et les diabétiques.

9) Evolution de l'angiopathie :

L'évolution de l'atteinte vasculaire au cours de la période prédiabétique se fait de façon très variable dans le temps, mais assez précise en ce qui concerne la succession des différents stades. Il est un fait acquis, qu'un sujet prédiabétique présumé (à risque généti de 100 %), bien que porteur avec certitude de la tare génétique diabétique, ne deviendra pas automatiquement diabétique. Au facteur puremen génétique, il faut certainement l'adjonction d'autres facteurs "extérieurs", qu'on pourrait appeler "d'environnement" : déséquilibre alimentaire entraînant l'obésité, grossesses, complications infectieuses (DITZEL), qui vont faire progresser la maladie diabétique. Le meilleur moyen de suivre cette évolution, surtout aux stades très précoces, est

encore d'observer les lésions microangiopathique.

L'augmentation isolée du rapport veine/artère représente une angiopathie débutante et vraisemblablement réversible, ceci étant en accord avec les données de DITZEL et SAGILD (1954). Cette dilatation veineuse traduit un engorgement des veinules et des capillaires et une redistribution du flux sanguin des capillaires vrais vers les shunts artério-veineux ; une telle altération est fonctionnelle et réversible (REES et COLL 1954).

Lorsque les veines montrent des dilatations irrégulières, avec aspects en fuseau, on doit admettre l'existence d'une atteinte pariétale de celles-ci ; l'atteinte vasculaire est ici plus accentuée et représente un aspect évolutif de l'angiopathie dont la réversibilité est douteuse.

Enfin, la présence de microanévrysmes vrais représente un aspect lésionnel authentique et un stade évolutif ultérieur de l'atteinte micro-vasculaire. Il faut noter encore que les deux derniers stades s'accompagnent toujours d'une augmentation du rapport veine/artère dans les territoires non impliqués dans l'angiopathie organique.

Nous venons donc d'étudier dans ce chapitre un des aspects, certainement les plus intéressants et les plus prometteurs, de la maladie diabétique. Cette microangiopathie est une "manifestation" extrêmement précoce de la maladie, cela est un fait acquis. Mais peut-on pour cela conclure que nous soyons là en présence de la premiè anomalie du gène diabétique ? l'étude histologique et surtout histochimique, ainsi que nous venons de le voir, jette un sérieux doute sur cette hypothèse. Si les manifestations cliniques évoquées plus haut semblent être pour une bonne partie sous la dépendance de cette angiopathie, les caractères de cette lésion micro-vasculaire paraissent plutôt être, elles, la conséquence de désordres humoraux. Plus exactement, étant donné, le fait que les premières lésions visibles se trouvent au niveau de la membrane basale, (ceci est très contesté par certains), et que l'on note en même temps la présence autour de ces lésions vasculaires d'un infiltrat composé de cellules à fonction immunologique, les mastocytes, on ne peut s'empêcher de soulever l'hypothèse que les anomalies vasculaires peuvent n'être en fait qu'un manifestation secondaire d'un désordre immunologique, ces mastocytes ay

soit un rôle passif de simple témoin, soit, plus vraisemblablement, un rôle local actif de synthèse et de sécrétion du ou des anticorps. Ces réflexions pourraient paraître n'avoir en fait que peu de fondements ; mais une plus profonde étude de l'insuline et de son métabolisme, ainsi que ses rapports avec l'obésité en général et le tissu adipeux en particulier, a mis récemment en évidence des facteurs d'inefficacité de l'insuline et des anticorps insulino-précipitants, qui pourraient jeter plus de lumière sur ce sujet.

Cette étude sera l'objet du chapitre suivant.

VI - L'UNITE INSULINE - OBESITE - MICROANGIOPATHIE.

La microangiopathie est un élément fondamental de l'état diabétique, et son apparition se situe à un stade extrêmement précoce de l'évolution de cette maladie, cela est un fait acquis. Mais, en même temps, des progrès considérables furent obtenus dans l'étude du métabolisme de l'insuline et de ses relations avec l'obésité et l'on a ainsi pu mettre en évidence des anomalies significatives et aussi très précoces dans l'étude de ces deux paramètres ; des relations entre le métabolisme insulinique et celui des graisses ont pu aussi être mises en évidence, suggérant une parenté physiopathologique certaine entre les anomalies observées dans ces deux métabolismes. La constatation de ces relations nous a paru à tel point intéressante, surtout par ses implications thérapeutique et prophylactiques, que nous avons réuni leur étude dans un seul et même chapitre.

I) L'INSULINE :

Aux stades très précoces de la maladie diabétique, on peut souvent mettre en évidence des discordances entre les variations de la glycémie, encore normales, et la réponse insulinique plus ample que ne le voudraient les taux correspondants de la glycémie (RAMBERT). Ces discordances peuvent-elles être expliquées par des modifications liées à la nature même de l'insuline endogène ? ou bien sont-elles due à une inactivation partielle par des facteurs antagonistes, ou à une réceptivité anormale des tissus ? Peut-on incriminer un processus de nature immunologique dans la genèse des anomalies métaboliques et histologiques vues plus haut, comme certains semblent le penser depuis une douzaine d'années déjà (77, 78) ? Nous allons donc tenter, sinon d fournir une réponse précise à toutes ces questions, mais au moins de faire le point, en quelque sorte, sur ces problèmes complexes.

1) Les différentes formes d'insuline circulante :

L'étude (5) de l'insulinémie à jeun montre que l'insuline du sang veineux périphérique se trouve principalement sous forme liée (complexe protéique) chez les prédiabétiques présumés.

Après administration intra-veineuse de glucose, la majeure partie de l'insuline circulante est toujours sous forme combinée,

et l'augmentation de l'insulinémie est inférieure à la normale. Néanmoins, il y a une augmentation du taux d'insuline "libre" qui reste dans les limites de la normale. L'insuline libre représente la fraction insulinique qui est neutralisée par les anticorps et qui e mesurée sous forme d'insuline immuno-réactive.

Cette dissociation incomplète des complexes insuliniques fut particulièrement étudiée par ANTONIADES (79), constatant que l'activit insulinique élevée du sérum des prédiabétiques ne s'accompagnait d'aucune tendance à l'hypoglycémie.

Il a ainsi montré que la quantité d'insuline liée à des protéïnes était en réalité inactive. Normalement en cas de jeûne la forme prédominante est le complexe inactif, mais après administration intra-veineuse de glucose, l'insuline libre augmente et la forme complexe décroit jusqu'à disparaître complètement.

Cependant, chez les prédiabétiques, après une nuit de jeûne, l'insuline est représentée pour sa plus grand part par la forme complexe inactive qui, malgré une certaine diminution, reste la forme prédominante même après injection intra-veineuse de glucose. L'accrois sement de la quantité d'insuline libre, quoique présent, est inférieur à l'augmentation normalement observée lors de l'épreuve d'hyperglycémi provoquée chez le sujet témoin.

PFEIFFER et COLL, vont encore plus loin dans la précision (4,40). Ils affirment que l'insuline circule dans le sang en partie liée à l'albumine et à l'alpha-globuline, et en partie liée à la bêta-globuline et à la gamma-globuline. Pour eux, la première fraction agit sur l'utilisation du sucre dans les tissus musculaires, et la seconde sur l'utilisation du sucre dans les tissus adipeux. Le transfert manqué de la seconde fraction dans la première justifierait l'incapacité d'action de l'insuline dans le diabète et explique, avec l'utilisation dans les graisses, l'obésité qui accompagne les 85 % des cas de diabète chez les adultes et qui, habituellement, précède la manifestation bruyante de la maladie. Il en résulte que l'obèse hyperinsulinique peut déjà être considéré comme un diabétique latent.

2) La chaine A de l'insuline

VARANDANI (80), dans une très intéressante étude comparative des concentrations plasmatiques des chaines A et B de l'insuline chez des

sujets non diabétiques, diabétiques et diabétiques potentiels (à haut risque) a montré l'existence d'un taux élevé de la chaine A de l'insuline chez les prédiabétiques.

3) Albumine et synalbumine - chaine B de l'insuline :

VALLANCE-OWEN et COLL (81) ont trouvé que l'albumine plasmatique, chez les prédiabétiques, est plus antagoniste vis-à-vis de l'insuline. Poussant plus avant leurs recherches (9), ils ont montré que l'albumin plasmatique des prédiabétiques contient une substance antagoniste de l'insuline qui n'existe pas chez les diabétiques par pancréatectomie. Cette action antagoniste n'est pas due à l'albumine, mais à une substance associée à l'albumine, d'où l'appellation de synalbumine. Ils en concluent qu'une action anti-insulinique excessive doit être considérée comme une marque biochimique pouvant indiquer si un individ peut être ou non considéré comme prédiabétique. Mais là, on pouvait immdiatement se demander si l'existence de cette synalbumine était compatible avec le caractère génétique du diabète.

Eh bien, ces mêmes auteurs ont démontré que oui (6) : l'augmentation du taux de la synalbumine plasmatique, sorte de compétiteur structural de l'insuline, serait, chez le prédiabétique déterminé génétiquement selon un mode autosomal dominant.

Ces faits sont confirmés par CHAMPENDAL (34), qui trouve aussi des taux élevés de synalbumine tant chez les prédiabétiques que chez les malades porteurs d'un diabète lipopléthorique.

Le plasma de sujets possédant une hérédité diabétique contient, dans près de la moitié des cas, un excès de synalbumine.

ABBAS et TOVEY (4) pensent avoir trouvé dans la synalbumine l'explication de la découverte des îlots de Langerhans géants dans le foetus mort, sans incompatibilité du facteur rhésus, de mère diabétique : cette hyperincrétion insulinique compensatoire du foetus traduirait certainement le passage transplacentaire des facteurs d'inhibition de l'insuline (synalbumine).

J. VAGUE et COLL. (18) ont rapporté des précisions fort intéressantes quant à l'identité de cette "synalbumine". Ce facteur contra-insulinique, mis en évidence dans le sang des obèses prédiabétiques, s'oppose à l'action de l'insuline sur le diaphragme mais non

sur la graisse épididymaire. Il est transporté dans la fraction albuminique du plasma, et a été identifié à la chaine B de l'insuline elle même, clivée, après sa sécrétion, au cours de la traversée hépatique. Cette chaine B seule suffit à stimuler la liposynthèse (86) et peut s'opposer à l'action de la molécule entière sur le muscle. Avec VALLANCE-OWEN, ils assimilent cette synabumine à la chaine B de l'insuline liée à une protéïne.

VALLANCE-OWEN, en 1967, réalise expérimentalement la preuve (82) que la substance obtenue par la liaison de la chaine B de l'insuline à la fraction d'albumine non antagoniste de l'insuline, est identique à cette synalbumine puisqu'elle est antagoniste de l'insuli cet antagonisme étant net au niveau du muscle, mais pas au niveau du tissus adipeux.

4) Insuline immuno-réactive (I.R.I.).

CAMERINI-DAVALOS a montré (5), dans une très intéressante étude comparative d'un groupe de prédiabétiques présumés et de sujets témoi qu'après administration intra-veineuse de glucose le sommet de la courbe d'insuline immuno-réactive est moins haut et retardé chez la plupart des sujets du groupe des prédiabétiques présumés. Par contre, après administration intra-veineuse de 1 mg de glucagon (MEHTALIA S. et COLL), l'augmentation du taux d'insuline immuno-réactive est plus importante dans le groupe des prédiabétiques présumés, et la différen avec le groupe témoin est significative.

Cependant, pour bien comprendre la portée de ces résultats, il ne faut pas perdre de vue, comme le soulignent DEROT et COLL. (83) la faiblesse du dosage radio-immunologique de l'insuline puisque celui-ci exclut l'insuline liée.

5) Dosage biologique de l'insuline (I.L.A.).

CAMERINI-DAVALOS (9) a étudié l'activité insulinique du sérum au cours du jeûne. Elle fut mesurée à l'aide d'une culture de tissu adipeux de l'épididyme de rat, au moyen de glucose marqué au C^{14} évaluant la production de gaz carbonique marqué.

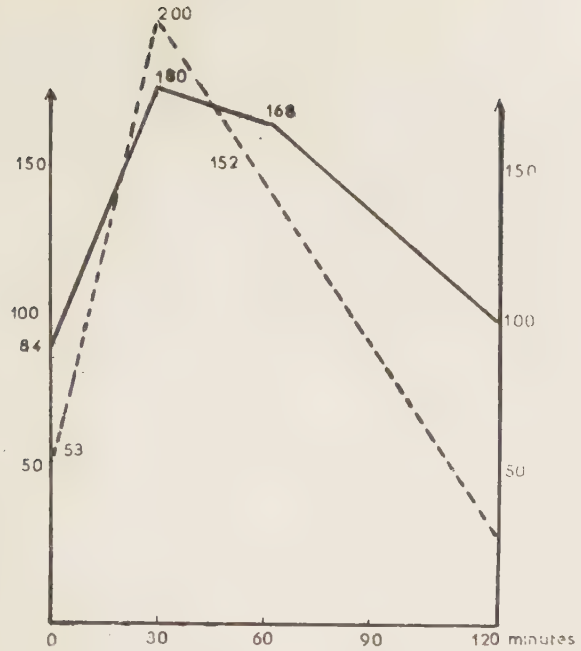


TABLEAU X. — *Courbes comparées de la glycémie et de la radio-insulinémie après surcharge orale de glucose 1 g/kg chez un obèse.*
——— glycémie mg/100 ml.
- - - - - radio-insulinémie μU./ml.

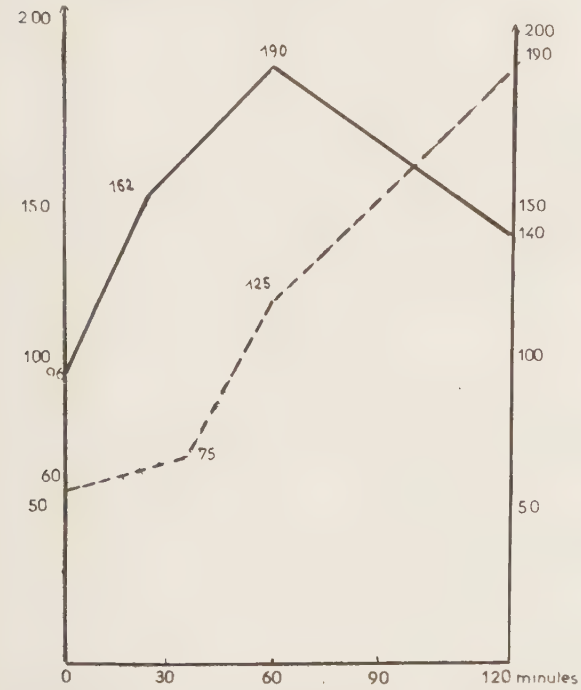


TABLEAU XI. — *Courbes comparées de la glycémie et de la radio-insulinémie après surcharge orale de glucose 1 g/kg chez un obèse.*
——— glycémie mg/100 ml.
- - - - - radio-insulinémie μU./ml.

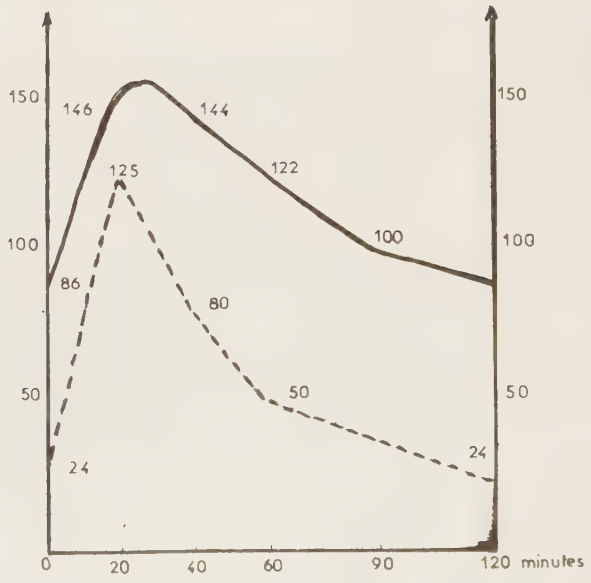


TABLEAU XII. — *Courbes comparées de la glycémie et de la radio-insulinémie après surcharge orale de glucose 1 g/kg chez un adulte normal.*

——— glycémie mg/100 ml.

Il trouve après un jeûne de 12 heures, les valeurs suivantes :

sujets témoins : 91 $\pm$ 7 micro-unités par cm cube de sérum

Prédiabétiques : 172 $\pm$ 10 " " " " "

Cette évaluation de l'activité insulinique du sérum au cours du jeûne est hautement significative ($P < 0,001$). Mais, en fait, qu'explore exactement ce dosage dit "biologique" de l'insuline ?

Antoniades a montré (84) qu'il s'agit là de l'insuline liée :

- elle est absorbée par les résines échangeuses d'ions, contrairement à l'insuline libre cristallisée.
- elle est biologiquement active sur la graisse de rat, mais pas sur le diaphragme.
- elle n'est pas inhibée par le sérum anti-insuline.

Et il conclut que cette insuline liée pourrait être une forme de réserve : le tissu adipeux contient en effet un facteur susceptible de la libérer, puisqu'elle devient alors active sur le diaphragme.

Chez les diabétiques, on peut supposer qu'il existe un déséquilibre entre la forme liée et la forme libre, avec un taux supérieur de forme liée, témoignant d'un déficit du facteur de libération de cette forme d'insuline. Ce déséquilibre en faveur de l'insuline liée est retrouvé aussi, autant chez des prédiabétiques que chez les obèses (85).

6) Métabolisme de l'insuline :

L'action de l'insuline sur la glycogénosynthèse est connue déjà depuis fort longtemps (87), aussi bien au niveau du foie qu'au niveau du tissu adipeux.

WINEGRAD et RENOLD (88) démontrent la stimulation par l'insuline de la synthèse des acides gras à partir du glucose, en mettant en évidence une diminution de la lipogenèse à partir du glucose chez des rats dont le pancréas a été détruit par l'alloxane.

Nous avons vu plus haut, que dans les état prédiabétiques cette insuline, abondamment sécrétée, semble peu efficace puisque l'insulinémie reste longtemps élevée au cours de l'évolution de la maladie, alors que la tolérance au glucose diminue progressivement. Trois hypothèses ont été proposées pour expliquer ce paradoxe.

Fig. 2. SILA (mean and mean range) during oral glucose tolerance test in six control subjects without diabetic heredity (———) and in four control subjects with known diabetic heredity (||||||).

a) L'utilisation de l'insuline par les tissus se ferait de façon anormale.

b) L'insuline se trouverait, partiellement au moins, sous une forme anormale.

c) Des facteurs contra-insuliniques existeraient dans le sang.

Ces diverses hypothèses seront discutées un peu plus loin.

Il nous faut encore signaler une très intéressante remarque de SPIRO (89) qui établit un rapport entre le métabolisme de l'insuline et certains aspects de la microangiopathie ; plus exactement, il estime qu'il est intéressant de rapprocher le déficit en insuline de la production excessive de glycoprotéïdes déposés au niveau de la membrane basale des capillaires, comme nous l'avons vu plus haut.

Cette notion de déficit en insuline appelle ici quelques précisions. Elle est très relative car elle peut être soit quantitative, comme dans le diabète maigre, soit qualitative, comme dans le diabète gras. On sait en effet que, contrairement aux diabétiques juvéniles maigres dont le pancréas ne contient pas (ou très peu) d'insuline (90) les diabétiques obèses ont une insulinémie active (91,92) pouvant même donner des accidents d'hypoglycémies spontanées (93,94,95,96). Ainsi, en comparant l'activité de l'insuline chez ces deux groupes de malades, VALLANCE-OWEN et COLL. (97) ne trouvent pas d'activité insulinique sur le diaphragme de rat chez des diabétiques insulino-dépendants non contrôlés, alors qu'elle est élevée dans le plasme des obèses diabétiques.

Ce rapport entre le dysinsulinisme et l'obésité est un phénomène que tous les auteurs s'accordent actuellement à considérer comme étant de très grande importance. BERMOND et COLL (98), constatant l'hypersinsulinisme si fréquemment associé à l'obésité avec ou sans diabète, en font même une cause de l'obésité. Dans ce sens, ROMANI (99) suppose que l'hyperinsulinisme, manifestation du prédiabète, concomitante de l'angiopathie, est un facteur :

- de majoration de la lipogenèse à partir des glucides,
- de stimulation de l'appétit par l'hypoglycémie qu'elle entraîne, facteurs qui interfèrent pour faciliter l'apparition et le développement de l'obésité.

7) Facteurs d'inefficacité de l'insuline :

Ce sont principalement : l'adrénaline, les corticostéroïdes, la tyrosine, le glucagon, la somatotropine hypophysaire (STH ou HGH)

et la corticotropine (ACTH), que nous avons détaillés dans le premier chapitre (I,B,4). A cela, il faut encore ajouter que certains penchen en faveur d'une transmission héréditaire ici aussi : STIMILER et COLL (100) ont montré le caractère familial d'un facteur d'inhibition de l'utilisation de l'insuline chez les diabétiques.

Le tableau suivant va rendre compte des principaux facteurs d'inefficacité de l'insuline dans les états prédiabétiques et diabétiques (3) :

Fragilité pancréatique héréditaire	Libération excessive d'insuline → hypoglycémie, puis épuisement → diabète.
Insuline "anormale"	ELLIOT et COLL. 1965 : réactivité anormale avec l'insulinase.
Métabolisme anormal de l'insuline	MAC ARTHUR et STIMMLER 1966 : élévation de l'insuline urinaire
Synalbumine, chaîne B de l'insuline liée à l'albumine	VALLANCE-OWEN et COLL 1963 : antagoniste de l'insuline présent dans tous les états prédiabétique
Autres facteurs ?	- Hormonaux : STH, ACTH et CORTIS - Métaboliques : A.G.L. ou NEFA. Insulinase, anticorps.

8) Anticorps insulino-précipitants :

PENCHEV et COLL. (101) ont mis en évidence, chez des prédiabétiqu un pourcentage élevé de sujets possédant des anticorps insulino-précipitants.

Pour en arriver là, il a fallu une quarantaine d'années de recherches. En effet, dès 1928, TUFT (102) met en évidence des précipitines spécifiques dans le sérum de sujets allergiques à l'insuline exogène, mais surtout ce phénomène apparaît indépendamment de sa provenance animale. En 1944, LOWELL (103) montre que chez un diabétique insulino-dépendant, on peut dissocier des anticorps thermo-stables migrant avec les gammaglobulines. Puis BALASSE et COLL. (104) constatent une diminution de l'activité insulinique sur la synthèse des acides gras, qui témoigne ainsi de la résistance à l'insuline exogène.

Mais ce qui est beaucoup plus intéressant, c'est la mise en évidence de cette même résistance, mais cette fois-ci à l'insuline endogène.

- chez des diabétiques n'ayant jamais eu d'insulinothérapie, comme le rapportent PAV et COLL. (105) ;
- ou chez des sujets présentant des réactions cutanées positives à l'insuline chez qui FREI et COLL. (106) trouvent des anticorp cellulaires.

Enfin, BERSON et COLL. (107) ont mis en évidence, par l'insuline 1 - 131, des liaisons avec les globulines sériques, entraînant un ralentissement de l'élimination de l'insuline marquée chez les sujets porteurs d'anticorps anti-insuline. Ces anticorps sont présents chez tous les diabétiques, mais d'autant plus chez ceux qui ont eu récemmen une insulinothérapie. Ces anticorps sont des gammaglobulines, comme le montre l'électrophorèse.

II) OBESITE ET METABOLISME DES LIPIDES :

Comme nous avons pu le constater tout au long de cette étude, la notion clinique d'obésité, et celle, biologique, de métabolisme de lipides, sont intimement liées aux métabolismes du glucose et de l'insuline, ainsi qu'à la microangiopathie.

1) Les lipo-protéïnes.

AZERARD et COLL (I) ont étudié les troubles des mucopolysaccharides et des lipoprotéïnes et souligné la précocité de ces troubles auxquels paraissent liées les redoutables manifestations dégénératives.

D'autres (23) sont parvenus à reconnaître, dans les formes III-IV-V des hyperlipoprotéinémies (classification de D. FREDRIKSON), sur des bandes d'électrophorèse, une bande pré-bêta : very low density protein (retrouvée par ailleurs à l'ultra-centrifugation analytique : very low density lipoprotein). Ces lipoprotéïnes sont retrouvées dans les formes où il existe un trouble glucidique associé à un trouble lipidique. Pour CLOAREC, on est donc bien loin de la description de quelques cas d'hyperlipémie induite par les hydrates de carbone car la perfection des techniques actuelles d'exploration montre que la plupart des troubles lipidiques chez des sujets athéroscléreux sont intriqués avec des troubles du métabolisme glucidique.

2) Tissus adipeux : glucose et insuline :

Nous nous devons de citer ici une remarque très intéressante de CAMERINI-DAVALOS (5).

Actuellement, on ne sait pas si l'obésité prédispose au diabète, si l'anomalie prédiabétique prédispose à l'obésité, ou si les deux phénomènes sont indépendants. Nous savons ,par contre, que dans la majorité des cas de naissance d'un gros enfant, la mère a un poids supérieur à la normale. L'étude du métabolisme du glucose dans des fragments de tissu adipeux humain montre une relation étroite entre ce métabolisme et le nombre de cellules présentes, relation qui est indépendante de la taille cellulaire (108). Par contre, la réponse à l'insuline du tissu adipeux dépend de la taille des cellules adipeuses. L'insulino-sensibilité du tissus adipeux est d'autant plus faible que la taille des cellules adipeuses est grande. Ainsi, chez le sujet obèse qui a de grandes cellules adipeuses, la réponse à l'insuline du tissu adipeux est diminuée tandis que l'insulinémie est augmentée. Or, fait peut être plus significatif, une perte de poids corporel avec réduction de la taille des cellules adipeuses s'accompagne d'une normalisation de la sensibilité à l'insuline du

tissus adipeux.

S'agit-il là du mécanisme par lequel l'obésité aboutit à une insuffisance d'insuline avec constitution d'un diabète sucré ?

D'autre part, J. VAGUE et COLL. (18) signalent que l'administration d'insuline chez l'obèse provoque une augmentation de la captation de glucose C^{14} moindre que chez le sujet normal, ce qui traduit peut être une résistance périphérique à l'action de cette hormone.

Les discordances suivant les méthodes de dosage biologique de l'insuline plasmatique ont été notées plus haut : l'insulinémie est plus élevée lorsque le récepteur est la graisse épididymaire de rat, plus basse lorsque le diaphragme de rat est utilisé. Les travaux d'ANTONIADES, suggèrent que l'insuline se trouve dans le sang, partiellement sous une forme libre active et partiellement sous une forme liée aux protéïnes, inactive. La première agit sur les cellules musculaires et adipeuses, la seconde uniquement sur les cellules adipeuses. C'est au cours de la traversée hépatique que l'insuline est pour une part complexée.

VALLANCE-OWEN a constaté que dans l'obésité prédiabétique et dans le diabète gras, la technique au diaphragme de rat ne mettait pas en évidence d'hyperinsulinisme, alors que la technique à la graisse épididymaire l'affirme.

Ces faits suggèrent donc que l'insuline des obèses prédiabétiques serait pour la plus grande part complexée comme nous l'avons vu plus haut.

3) Obésité et troubles de la glycorégulation :

Pour l'école de VAGUE, l'obésité serait en rapport avec une hyperactivité de l'axe hypophyso-corticosurrénalien le diabète apparaissant secondairement.

GEPTS (111) et HELLMAN (112) ont apporté une preuve histologique en faveur de cette hypothèse, puisqu'ils retrouvent chez des souris rendues obèses, une hyperglycémie avec hypertrophie des ilôts de Langerhans du pancréas et hyperplasie prédominant sur les cellules bêta. HAMILTON (113) parvient, lui, à un résultat encore plus précis il rend des singes rhésus obèses par lésions hypothalamiques, et parvient à montrer l'apparition progressive des troubles de la glycorégulation.

D'autre part, un certain nombre de travaux furent consacrés à l'insulinémie des diabétiques obèses après amaigrissement. On sait en effet que dans ce cas la tolérance glucidique s'améliore (114, 115)

Cependant, en ce qui concerne les modifications de l'insulinémie les résultats sont variables : KARAM et GRODSKY (116) constatent une normalisation de la tolérance glucidique et de l'insulinémie, alors que RUDNICK et TAYLOR (117) notent aussi une amélioration de la tolérance glucidique, mais une exagération de l'insulinémie.

YALOW et BERSON (118) constatent que l'amaigrissement peut entraî soit une normalisation de l'insulinémie, soit une aggravation, soit même aucune variation.

4) Obésité et hyperinsulinisme :

Nous ne reviendrons pas sur les différents aspects de l'hyperinsulinisme que nous avons déjà vus plus haut. Nous allons plutôt nous étendre ici sur la signification et les conséquences de cet hyperinsulinisme : J. VAGUE et COLL. (18) ont cerné les problèmes de façon très claire.

Cet hyperinsulinisme est-il secondaire, adaptif ? la tare originelle porterait sur le tissu adipeux qui, draînant l'insuline aux dépens du muscle, demanderait un travail pancréatique exagéré. La tare porterait peut être aussi sur la sécrétion du cortisol. L'hypercortisolisme, conditionnant l'allure androïde de l'obésité, facilite le clivage hépatique de l'insuline en ses deux chaînes, favorise l'action de cette hormone sur la liposynthèse, s'oppose à la glycopexie musculaire, d'où l'augmentation de la consommation d'insuline et le déclenchement de l'auto-entretien de l'obésité.

L'hyperinsulinisme est-il primitif ? la tare héréditaire transmettrait, selon l'hypothèse de VALLANCE - OWEN, l'excès de facteu contra-insulinique, celui-ci étant responsable de la surcharge pondérale et même, pour DRAY, SEBAOUN et GILBERT-DREYFUS de son allure clinique, car ces auteurs ont montré que l'insuline raccourcit la demi-vie du cortisol et paraît donc responsable de l'hypercortisolisme réactionnel conditionnant l'allure androïde de l'obésité.

Si l'hyperinsulinisme est certain dans le prédiabète, de nombreux problèmes persistent encore, et, principalement, celui de la situation de la tare initiale génétique. La molécule d'insuline porte-t-elle la tare initiale et unique ? l'aptitude des adipocytes à une liposynthès

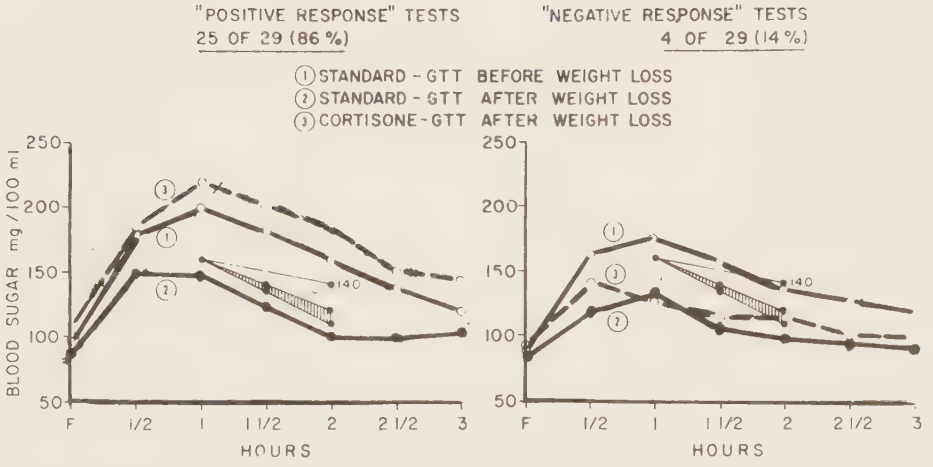


FIG. 6. Cortisone-glucose tolerance tests in twenty-nine obese diabetic subjects after loss of body weight.

exagérée, héréditaire elle aussi, dépend-elle de la tare éventuelle de la molécule d'insuline ou non ? Cette dernière éventualité pourrai expliquer le caractère non diabétogène des obésités gynoïdes, et dans ce cas, est-ce le métabolisme lui-même de la cellule adipeuse qui est vicié, ou son contrôle par les hormones, surrénales notamment ?

III) Insuline, lipides, glucoprotéïnes et microangiopathie :

LUBETSKI a publié récemment (119) une très intéressante hypothès quant à la pathogénie de l'angiopathie diabétique. Il est un fait établi que la lésion anatomique fondamentale de la micro-angiopathie diabétique est un épaississement de nature glycoprotéique de la membrane basale. Il est possible qu'une altération des glyco-protéine constitue la lésion primitive de l'athérosclérose, le dépôt lipidique n'étant que secondaire? La cataracte diabétique peut, elle aussi, êtr dûe à un dépôt de glycoprotéïnes.

Sur le mécanisme par lequel se produit le dépôt des glyco-protéïnes, seules des hypothèses peuvent être énoncées, parmi lesquelles celle émise par SPIRO en 1963 (120) ; cet auteur a montré qu'en l'absence d'insuline, chez des rats alloxanisés, le glucose est transformé normalement par le foie en glucosamine (l'un des const tuants hydro-carbonés des glyco- protéïnes).

On peut alors imaginer que dans le diabète humain se produit une déviation du métabolisme du glucose, des voies insulino-dépendant (glycolyse, liposynthèse, glycogéno-formation), vers celles qui ne nécessitent pas la présence d'insuline. Il en résulterait une synthès accrue des amino-sucres, et en conséquence des glyco-protéïnes, par les cellules endothéliales dont on pense qu'elles sont responsables de la formation de la membrane basale.

VII - CONCLUSION

Nous venons donc, dans cette étude, de passer en revue les différents aspects du prédiabète, et de nous apercevoir que, si les points d'intérêt se sont sensiblement déplacés au fil des années et des découvertes, les points d'interrogation eux, sont restés aussi nombreux qu'auparavant.

C'est que la recherche de la lésion initiale donnant naissanc à la maladie diabétique semble se heurter à un mur qui se dérobe à chaq fois qu'il nous semble l'avoir franchi. Peut-être est-ce parce que nous ne parvenons pas à saisir les profondes relations qui doivent certainem relier entre eux les trois pôles de la maladie diabétique : le dysinsu-linisme, l'obésité et la microangiopathie.

Dans le diabète déjà évolué, la place exacte de ces trois manifestations de la maladie est très difficile à établir, étant donné l'importante intrication de leurs manifestations. De plus, du point de thérapeutique, il faut malheureusement convenir que, dans la grande majorité des cas, lorsque l'on découvre un diabétique au stade tardif de diabète confirmé classique, il est déjà trop tard : les dégâts sont faits et le meilleur que l'on puisse faire, c'est d'instituer un traite-ment symptomatique en espérant que celà retardera l'évolution vers les redoutables "complications" bien connues de cette maladie.

C'est pourquoi il nous a paru utile d'entreprendre son étude au stade "prédiabétique" à travers la Littérature dans l'espoir que, par cette confrontation des résultats et des avis d'un grand nombre d'auteurs, un fil conducteur se dégage pour nous permettre de mieux comprendre cette maladie si complexe qu'est le diabète.

Quelques notions sont importantes à retenir. Tout d'abord les lésions vasculaires ne sont pas fonction de l'état hyperglycémique. Il ne faut donc pas se contenter d'équilibrer le diabète ou s'estimer satisfait d'une glycémie et même d'une épreuve d'hyperglycémie provoqué

normale s'il existe une suspicion quelconque en faveur d'un état diabétique (au sens général du terme). La signification exacte de ces lésions vasculaires est actuellement très difficile à établir : sont-elles le support du diabète, ou seulement l'un des témoins les plus précoces de la maladie ? La présence des mastocytes conduirait à accréditer l'hypothèse d'un processus auto-immunitaire dans la pathogénie de la microangiopathie, et peut-être même de la maladie diabétique, la découverte d'anticorps anti-insuline chez un grand nombre de prédiabétiques appuyan fortement cette éventualité.

D'autre part, la microangiopathie étant retrouvée dans une proportion hautement significative chez les personnes atteintes d'obési de type androïde, et ces mêmes personnes présentant dans une très grande proportion, un dysinsulinisme, surtout à type d'hyperinsulinisme, il devient évident que l'obésité occupe une place de choix dans la physiopathologie du diabète et même d'après certains, dans sa pathologie. Mais en fait, si l'on ne connaît pas avec précision la place exacte qu'occupe l'obésité dans l'édifice diabétique, il ressort de cette étude une notio pratique capitale: si l'hérédité est un facteur que l'on peut déceler mais non pas influencer, l'obésité par contre est un paramètre d'importance sur lequel on peut agir, l'empêchant ainsi de surajouter au facteu "hérédité", et par le traitement duquel on peut raisonnablement espérer avec une hygiène de vie correcte, faire économiser au malade les trop classiques "complications" du diabète.

C'est dire toute l'importance qu'il faut attacher à reconnaît ces "malades prédiabétiques" dans la totalité de leurs manifestations pathologiques, et ceci par quelque côté que soit abordé le problème.

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Année 1972 - 1973

DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER
PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro - Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique gastro - entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. D'Immunologie
	Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine Légale et Toxicol.
M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrégé

Neurologie

L. PEPIN	Prof. sans chaire

Psychiatrie adulte

A. GORCEIX	Prof. Agrégé

Psychiatrie infantile

M. DUGAS	Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET	Prof. sans chaire
B. LABRUNE	Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN	Professeur
P. ENGELMANN	Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN	Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX	Prof. de Clinique d'Oto-Rhino Laryngologie
G. FREYSS	Prof. Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL	Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE	Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN	Prof. sans chaire
M. MAILLET	Prof. Agrégé
C. BOUTON	Chargé de Cours

Pathologie expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Anatomie-pathologique

J. ROUJEAU	Professeur
N. CHELLOUL	Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL	Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE	Prof. Agrégé
E. ECHTER	Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET	Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE	Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN	Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT	Professeur

Biophysique

A. DJOURNO	Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT	Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY	Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC	Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD	Prof. sans chaire
H. MAMO	Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON	Professeur
P. TIOLLAIS	Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT	Chargé de Cours

Anatomie

J.P. LASSAU	Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR	Chargé de Cours

MEDECINS, CHIRURGIENS & SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre - HELIE Jules - HERRAULT André - LABAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène -

M.M. CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL Henri - GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - BOGEAY René - LIBESKING Marcel - MARTIN - DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véra - M.M. MAZZA Roger - MIKOL François - NEHLIL Jacques -

M.M. PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER Pierre - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACINE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile

M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW-SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER J. - VERGNON L. - VERMEULEN Roger - VEYRAT Jean-Gérard - Mme VIGNAUD Jacqueline -

M. VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève.

B I B L I O G R A P H I E

1. - H. BENAYED.-
La Tunisie médicale, T. 43, n° 4, Juillet-Août 1965

2. - CLAUDE CATELLIER.-
Laval Médical, vol. 34, Oct. 1963

3. - PIERRE FOSSATI.-
Lille Médical, 12, n° spécial, 1967

4. - R. LIBERTI.-
Le chirurgien dentiste de France, 18-6 - 1969

5. - R. CAMERINI - DAVALOS.-
La revue de Médecine, n° 14, 6-4 - 1970

6. - MALLURET - GLEIZE - PLAUCHU.-
Cahiers médicaux lyonnais, vol. 44, 17 - 1968

7. - DEROT et COLL.-
Gazette médicale de France, 2-3 - 1962

8. - R. DEUIL.-
Concours médical, 18-1 - 1969

9. - CAMERINI - DAVALOS.-
Méd. et Hygiène, 16-9 - 1964, 22, n° 654, p. 739

10. - BONAFOS et COLL.-
Médecine d'Afrique noire, n° 7, Juillet 1969

11. - TRAVIA L.-
Les altérations métaboliques de la pathogénèse du diabète.
Le diabète 1956, 4, 249

12. - MOUVEMENT MEDICAL.-
n° 8, 24 avril 1962

13. - N. BAGRIACIK.-
Le Diabète, tome 18, n° 4, Oct. Nov. Déc. 1970 p. 253-261

14. - BAGRIACIK.-
Diabetes mellitusta yag metabolizmasi.
Ansa. tip. bul. 1-1 - 1967

15. - BIERMAN et DOLLE.-
An abnormality of nefa metabolisme in diabetes mellitus.
Diabetes, 6, 475 1957

16. - BUTTERFIELD et WICHELON.-
Diabetologia, 1, 43 1965

17. - J. D. ROMANI.-
Cahiers coll. Méd. Hôpit. Paris, 8, 41 - 1967

18. - Ph. VAGUE (Marseille) J. VAGUE, J. L. CODACCIONI.-
Méd. et Hygiène, p. 480, 12-5 - 1965

19. - C. BLANCK.-
Vie médicale, 49, T-8, Oct. 1968

20. - PAUFIQUE et MICHAUD.-
Annales d'oculistique, Janvier 1965

21. - M. A. BRINI (Strasbourg).-
Bulletin des sociétés d'ophtalmologie (n° 7-8)

22. - DEUIL, MUNDLER et LAURENT.-
La presse thermale et climatique, Nov. 1961
98, 184-188

23. - CLOAREC.-
Thérapeutique, 46, n° 2, 1970

24. - ARNOTT, MILBLED, DELAHOUSSE, FOURLINNIE, VANDAMME.-
Lille médical, 1968, 13, 3, 294-298

25. - FAGESBERG. S. E.-
Diabetic neuropathy
Acta med. Scand. Suppl. 1959, 345

26. - LIEVRE et COLL.-
Revue du rhumatisme, Novembre 1969

27. - CHAÏA.-
Journées annuelles de diabétologie de l'Hotel-Dieu
Paris, 1966, 207-218

28. - FAJANS et CONN.-
Gazette médicale de France, 25/3/1962, 69, 980

29. - CHRISTOPHE et RENOLD.-
Nature, 184, 61 - 1959

30. - CONN.-
Diabètes, 7, 347 - 1958

31. - DEUIL.-
Path. Biol. 13, 23, 1129 -1965

32. - BARNETTE et BALL.-
Science, 129, 1282 - 1959

33. - GRUNELD.-
Semaine des Hôpitaux, 1057 - 1966

34. - P. CHAMPENDAL.-
Médecine et hygiène, p. 947, n° 793, 20/9/1967

35. - CAMERINI - DAVALOS R.A., CAUFIELD J.B., REES S.B., LOZANO - CASTEN O., NALDJIAN S. et MARBLE A.
Preliminary observations on subjects with prediabetes.
Diabetes, 1963, 12, 508

36. - CAMERINI - DAVALOS R. A.-
Biochemical and histological aspects of prediabetes. In : "on the nature and treatment of diabetes"
Leibel Wrenshall, edit. Excerpt. Medica Found. 1965, 641

37. - S. GRAMOLA et COLL.-
Excerp. Med. p. 54 - 1967

38. - COLWEL et LEIN.-
Diabetes, 16, 560 - 1967

39. - LAWRENCE.-
Proc. Nat. Ac. Sc., 55, 316 - 1966

40. - PFEIFER.-
Excerp. Med. Found., p. 368 - 1965

41. - SOELDNER et COLL.-
Suppl. of metabolic disorders, Academic Presse - 1969

42. - KUZUYA et COLL.-
Excerp. Med., July-Aug. 1967, p. 56

43. - GOTO et COLL.-
Academic Press, 1969, supplement to metabolic disorders

44. - CAMERINI - DAVALOS et COLL.-
Diabetes, 1963, 12, 508-518

45. - CASTAIGNE et COLL.-
Revue Neurologique, 1966, 115, 1. 1-66

46. - BONNET - BOUTIER.-
Bulletin des sociétés d'ophtalmologie

47. - LANDAU J., DAVIS E., CHAZAN E. J.-
The incidence and significance of conjunctival micropools. Proc. 3e ed. Europ. Conf. Micro. Insul. Israël J. Exp. Med. 1964, II, 152

48. - WOLFSON H., LAVIEL A.-
Conjonctival microaneurysms in the detection of diabetes.
5 th Cong. int. Diabetes Fed., 1964, Toronto
Excerpta med. edit. Amsterdam

49. - MAC MULLEN et COLL.-
Periodontics, 1967, vol. 5 : 61

50. - CAULFIELD.-
Pediatrics, 1965, 4 : 160

51. - OSAWA, KIMMELSTIEL et SEILING.-
AM. J. Clin. Path., 1966, 45 : 7

52. - HANSEN.-
Diabetologia, 1965, 1 : 97

53. - P. KIMMELSTIEL.-
Excerp. Med. p. 295 : Proc. of VI Cong. of Inter Diab. Feder.

54. - ANGERVALL L., DOTEVALL G., LEHMANN K. E.-
The gastric mucosa in diabetes mellitus. A functional and
histopathological study. Acta. Med. Scand. 1961, 169, 339

55. - ANGERVALL L., DOTEVALL G., TILLANDES H.-
Amelioration of diabetes mellitus following gastric resection
Acta Med. Scand. 1969, 743, 48, 1961

56. - YAMASHITA T., BECKER B.-
The basement membrane in the human diabetic eye.
Diabetes 1961, 10, 167

57. - SAMARQ P., MORARD J. C., LUBETZKI J., AZERAD E.-
Le rein diabétique : études en microscopie optique et électro
que . Correlations anatomo-cliniques. Path. Biol. 1964, 12, 6

58. - SIPERSTEIN et COLL.-
Trans. Assoc. Amer. Phys. WM. J. Dornan, Collingdale, PA.
p. 330, 1966

59. - ZACKS S. I., PEGUES J. J., ELLIOTT F. A.-
Interstitial muscle capillaries in patients with diabetes mell
tus : a light and electron microscope study.
Metabolism, 1962, II, 381

60. - GOLDENBERG S., ALEX M., JOSHI R., BLUMENTHAL H. T.-
Non atheromatous peripheral vascular disease of the lower
extremity in diabetes mellitus. Diabetes, 1959, 8, 261, 273

61. - CHAZAN, ELIASHAR, BREZEZINSKI et DAVIS.-
Diabetes, 1964, 13 : 291

62. - SOCIETE FRANCAISE de NEUROLOGIE.-
séance du 6/2/1969

63. - SAVE - SODERBERG J., ANGERVALL L., FAGERBERG S. E.-
Microangiopathy in young Diabetic men : a light microscopic
biopsy study of skin with clinical application
Diabetologia 1966, 2, 331

64. - PIERI A., SCARPELLI P. T. et RIZZO M.-

Small blood vessel involvement in diabetes mellitus ; light
microscope study of specimen optained by ear lobe biopsy.
Diabetologia, 1965, 1, 109

65. - DURAND M., DURAND A.-
Les altérations vasculaires dermo-épidermiques des diabétiques
Etude au microscope optique et électronique.
Path. et Biologie 1966, 14, 1005

66. - BENDITT E. P.-
Hydroxytryptamine in Mast Cells
Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 1955, 90, 303

67. - CHARLEY J., SMYTH., GRUN OB.-
Mast cells in connective tissue diseases
Arthr. and Rheum. 1958, 1, 178

68. - THIERY H. P.-
Etude au microscope électronique de la maturation et de l'excr
tion des granules des mastocytes
J. Microbiol. 1963, 2, 549

69. - RILEY J. F., WEST G. B.-
The presence of histamine in tissue mast cells
J. Physiol. 120, 528 - 1963

70. - MOTA I.-
The behaviour of mast cells in anaphylaxsis
Intern. Rev. Cytol. 1963, 15, 362-395

71. - MAJNO G., PALADE G. E.-
Studies on inflammation - 1. The effect of histamine and
serotonin on vascular permeability ; an electron microscopic
study.
J. biophys. Cytol. 1961, 11, 571

72. - COTRAN R. S., LA GATTUTA M., MAJNO G.-
Studies on inflammation. Fate of intramural vascular deposits
induced by histamine
Amer. J. Path. 1965, 47, 1045

73. - ASBOE HANSEN G.-
Hormonal effets on connective tissues. In connectives tissues
Transactions of fifth conference
New York Josiah Macy J. Foundation 1954

74. - TURCHINI J., KHAU VAN KIEN, CATAYEE G.-
Mastocytes et phosphatases au niveau des tissus normaux et
pathologiques du rat.
Ann. Histochim. 1959, 4, 73

75. - FRIEDERICI H. H. R., TUCKER R. et SCHWARTZ T.B.-
Observations on small blood vessels of skin in the normal
and diabetic patients
Diabetes 1966, 15, 233.

76. - GOT O.-
Thèse 1968, Paris

77. - CONN J. W. et FAJANS S. S.-
The prediabetic state in man. A concept, of dynamic resistance to a genetic diabetogenetic influence.
Am. J. Med. 1961, 31, 839, 50.

78. - BLUMENTHAL H. T., ALEX M;, GOLDENBERG S.-
A non atheromatous proliferative vascular lesion of the retina in D. Mellitus.
Amer. J. Med. 31, 382 -1961

79. - ANTONIADES H. N., BOUGAS J. A., PYLE H. M., CAMERINI - DAVALOS R. A. GRUNDERSEN K.-
Studies on the state of insulin on blood. The regulation of "free" insulin, and insulin complexes in the blood of diabetic and non diabetic subjects.
New Engl. J. Med. 1962, 267, 953-957

80. - VARANDANI.-
Diabetes 1968, 17, 547

81. - VALLANCE - OWEN.-
Diabetes 1963, 12, 356

82. - VALLANCE - OWEN J., JERVELL J.-
In vivo effects of the synalbumin insulin antagonist and of B chain albumine
Lancet 2, 21-22, July 1 - 1967

83. - DEROT M., ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P., DROUET J., TCHOBROUTSKY G.-
Dosage radioimmunologique des hormones protéiques plasmatiques.
Actualités médicales de l'hôpital Broussais
1er vol. Exp. Edit. Paris 1965, 195-216

84. - ANTONIADES H. N., PYLE H. M., BOUGAS J. A.-
A biochemical mechanism regulating insulin activity in human blood
Vox sanguinis basel 1963, p. 116

85. - CAMERINI - DAVALOS R. A., MARBLE A., ANTONIADES H. N.-
Preliminary studies on the relative amounts of free insulin and insulin complexes in prediabetes
Vox sang. basel 1963, p. 117

86. - LANGDON R. O.-
Biological activities of the phenylalanin chain of insulin
J. Biol. Chim. 1960, 235, PC 15

87. - BOUCKAERT J. P., DEDUVE C.-
Phys. Rev. 1947, 27, 39

88. - WINEGRAD A., RENOLD A. E.-
Studies on rat adipose tissue " in vitro"
2-effects of insulin on the metabolism of specifically labeled glucose
J. Biol. Chem. 1958, 233-273

89. - SPIRO R. G.-
New England J. Med. 1963, 269, 616

90. - WRENSHALL G. A., BOGOCH A., RITCHIE R. C.-
Extractable insulin of pancreas. Correlation with pathological and clinical finding in diabetic and non diabetic cases.
Diabetes 1952, 1, 87, 105

91. - BORNSTEIN J., LAWRENCE R. D.-
Plasma insulin in human diabetes mellitus
Brit. Med. Journ. 1951, 2, 1541

92. - BAIRD C. W., BORNSTEIN J.-
Assay of insulin like activity in the plasma of normal and diabetic human subjects
Journ. of Endocr. 1959, 19, 74

93. - RATHERY F., FROMENT P., DEROT M., JAMMET M. L.-
Hyperinsulinisme spontané post-diabétique
Bull. Acad. Nat. Med. 1934, 41, 1-5

94. - CONN J. W.-
Diabetes mellitus and hyperinsulinism
Proc. Amer. Diabetes Ass. 1945, 5, 81

95. - SELTZER H. S., FAJANS S. S., CONN J. W.-
Spontaneous hypoglycemia as an early manifestation of diabetes mellitus
Diabetes 1956, 5, 437

96. - DUBE A. H.-
Late post-prandial hypoglycemia occuring in a man with established diabetes mellitus
New England J. Med. 1962, 267, 438

97. - VALLACE - OWEN J., HURLOCK B., PLEASE N. W.-
Plasma insulin activity in diabetes mellitus, measured by the rat diaphragm technique
Lancet 1955, 2, 583-587

98. - BERMOND P., FELBER P., MOODY A. Y., DROPSY G. et BOCHET J.-
L'insulinémie, son évolution selon les variations de la contrai
te pancréatique
Le diabète, 1966, 14, 5

99. - ROMANI J. D.-
La fréquence et la signification des manifestations hypoglycémiques chez les obèses
Gazette Médicale de France, 75, n° 6, 1968, p. 1227

100. - STIMILER L., ELLIOT R. B.-
Inheritance of a diabetic serum factor inhibiting normal utilisation of insuline
Lancet 1964, 1, 956

101. - PENCHEV et COLL.-
Diabetologia, 4, 164 - 1968

102. - TUFT L.-
Insulin hypersensitiveness : immunology considerations and case reports
Amer. J. Med. Sci. 1928, 176, 707

103. - LOWELL F. C.-
Immunologic studies in insulin resistance
J. Clin. Invest. 1944, 23, 225

104. - BLASSE E., THYS O., CONARD V.-
Mise en évidence d'une résistance à l'insuline dans le diabète humain
Revue Franç. Etud. Clin. Biol. 1962, 9, 324, 5

105. - PAV J., JEZKOVA 2., SHRHA F.-
Insulin antibodies
Lancet 1963, 2, 221-222

106. - FREI P.C., CRUCHAND S., VANNOTTI A.-
Allergie à l'insuline de type cellulaire
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 1965, 10, 1083

107. - BERSON S. A., YALOW R. S., BAUMANN A., ROTSCHILD M. A., NEVERLY K.-
Insulin I. 131 métabolism in human subjects : demonstration of insulin binding. Globulin in the insulin treated subjects
Journ. of clin. Invest. 1956, 35, 170

108. - SALANS et COLL.-
J. Clin. Invest. 1968, 47, 153

109. - VAGUE J., CODACCIONI J. L., COULOMB J., TEITELBAUM M., MATTHYS G., FROMENT G.-
Influence de la cure d'amaigrissement sur l'évolution du diabèt gras.
Relations avec les antécédents familiaux, le degré de surcharge pondérale et la répartition graisseuse.
Le Diabète 1962, 10, 117-124

110. - VAGUE J., CODACCIONI J. L., BERNARD P. J., GODEFROY G., TEITELBAUM M.-
Physiopathologie des obésités et de leur évolution.
L'oeuvre médicale, 1963 n° 7, p. 69

111. - GEPTS, CHRISTOPHE J., MAYER J.-
Pancreatic islets in mice with the obese hyperglycemic syndrome
Diabets 1960, 9, 63

112. - HELLMAN B., BROLIN S., HELLERSTROM C., HELLMAN K.-
The distribution pattern of the pancreatic islet volume in normal and hyperglycemic mice
Acta Endoc. 1961, 36, 609

113. - HAMILTON U., BROBECK J. R.-
Diabetes mellitus in hyperphagic monkeys
Endocrinology, 73, 512, 15 OCT. 1963

114. - VAGUE J., CODACCIONI J. L., COULOMB J., TEITELBAUM M., MATTHYS G.-FROMENT G.
Influence de la cure d'amaigrissement sur l'évolution du diabète gras. Relation avec les antécédents familiaux, le degré de surcharge pondérale et la répartition graisseuse.
Le diabète 1962, 10, 117

115. - BERKOWITZ D.-
Metabolic changes associated with obesity before and after weight reduction
Jama, 1963, 187, 399

116. - KARAM J. H., GRODSKY G. M., PAVLATOS F. C., FORSHAM P. H.-
Cortical factors in excessive serum insulin response to glucose
Obesity in maturity onset diabetes and growth hormone in acromegaly
Lancet 1965, 1, 286

117. - RUDNICK P. A., TAYLOR K. W.-
Effect of prolonged carbohydrate restriction on serum insulin levels in mild diabetes
Brit. Med. Journ. 1965, 1, 1225

118. - BERSON S. A., YALOW R. S.-
Some current controversies in diabetes research
Diabetes 1965, 14, 182

119. - LUBETZKI.-
Nouvelle Presse Médicale, 1972, 1, 715-718

120. - SPIRO.-
Diabetes, 1963, 12, 223-230